

Zur geschichtlichen Entwicklung der Neuronentheorie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Universität Basel

vorgelegt von

ARMANDO ANDREOLI

von Malvaglia (Tessin)

1961

Basel 1961

Benno Schwabe & Co.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548223_0089

Zur geschichtlichen Entwicklung der Neuronentheorie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Universität Basel

vorgelegt von
ARMANDO ANDREOLI
von Malvaglia (Tessin)

Basel 1961
Benno Schwabe & Co.

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag
der Herren Prof. Dr. E. Ludwig und PD. Dr. H. Buess

Tag der Promotion: 15. Mai 1953



Diese Arbeit erscheint gleichzeitig als Heft X der «Basler Veröffentlichungen zur Geschichte der
Medizin und der Biologie», herausgegeben von Prof. Dr. med. H. Buess
im Verlag Benno Schwabe & Co · Basel

INHALT

Einleitung	7
<i>A. Erste Schritte zur Erkennung des Baues des Nervensystems</i>	9
<i>B. Vorstufen der Neuronenlehre</i>	20
1. Otto Friedrich Karl Deiters	20
2. Johann Sigmund Maximilian Schultze und Joseph Gerlach	22
3. Camillo Golgi	24
<i>C. Die Begründung der Neuronenlehre</i>	27
1. Wilhelm His d. Ältere	27
2. Auguste Forel	29
3. Santiago Ramón y Cajal	32
4. Wilhelm Waldeyer	34
<i>D. Die Gegner der Neuronenlehre</i>	35
1. Grundsätzliches	35
2. Stephan von Apáthy	36
3. Albrecht Bethe	39
<i>E. Der Kampf um die Neuronentheorie</i>	44
1. Die endgültige Formulierung	44
2. Die histologische Streitfrage	46
a) Die Verbindungsweise der Nervenzellen durch Nervenendfüße. Hans Held	46
b) Das Verhalten der Nervenendigungen zu den innervierten Zellen (Organen)	52
Jan Boeke	53
c) Rekapitulation	56
3. Die genetische Streitfrage und die Lehre vom Neurencytium.	57

4. Die physiologische Streitfrage	59
a) Der Degenerationsvorgang	59
b) Der Regenerationsvorgang	62
<i>F. Schlußbetrachtungen</i>	73
Literaturverzeichnis	77
Abbildungen	81

EINLEITUNG

Die Neuronenlehre ist älter als ihr Name. Als H. G. Wilhelm Waldeyer (1836 bis 1921) im Jahre 1891 seine bekannte Zusammenstellung: «Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystemes» veröffentlichte, in welcher er für die in sich abgeschlossenen Einheiten im Nervensystem den Namen «Neurone» einführte, prägte er im richtigen Moment ein glücklich gewähltes Wort, welches bestimmten anatomischen und physiologischen Anschauungen, die mehr oder weniger klar bewußt schon allgemein verbreitet waren, zu einem konkreten Ausdruck verhalf.

Nach Zusammenfassung und Sichtung der zahlreichen, in der Literatur vorliegenden Einzeltatsachen formulierte Waldeyer als das Wesentliche der zur Zeit gültigen Vorstellungen von Bau und Funktion der nervösen Elemente die Lehre, daß das ganze Nervensystem zusammengesetzt sei aus zahllosen in sich abgeschlossenen Einheiten, die nicht miteinander verschmelzen, sondern nur durch Kontakt in gegenseitige Beziehungen treten und, indem sie übereinander aufgebaut sind, die leitenden Bahnen bilden für die physiologischen Erregungsvorgänge im peripheren und zentralen Nervensystem.

Der Name, den Waldeyer für diese entwicklungsgeschichtliche, histologische und funktionelle Einheit einführte, das Neuron, hat sich rasch eingebürgert und hat mit einer Geschwindigkeit Verbreitung gefunden wie kaum jemals ein frisch geschaffenes Wort in der wissenschaftlichen Welt. Der Grund für diese schnell erworbene Popularität der Neuronenlehre war nicht nur die sinnfällige Klarheit der Bilder, wie sie die Silberimprägnierungsmethode lieferte, nicht nur die Einfachheit der Auffassung vom Bau des Nervensystems, die sich in ihr ausdrückte, sondern ebenso sehr der Umstand, daß experimentelle und pathologische Erfahrungen sich mit der Neuronenlehre in glücklicher Weise restlos zu decken schienen.

Die Tatsachen der menschlichen und der tierexperimentellen Degenerationslehre hatten schon vorher ihre Deutung in Anschauungen gefunden, die zur Neuronenlehre gehörten, ohne diesen Namen zu tragen, und die August Forel (1848–1931) in seinem Aufsatz: «Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse» zuerst klar ausgesprochen hatte.

Von der entwicklungsgeschichtlichen Seite her führten die an den Namen von Wilhelm His (1831–1904) sich anknüpfenden Untersuchungen über Entwicklung und Wachstum der Nervenfasern zum gleichen Ziele, und die zahlreichen Arbeiten, die sich auf die Golgische Methode in ihren mannigfachen Modi-

fikationen stützten, nicht zum wenigsten die von Santiago Ramón y Cajal (1852–1934), schienen für alle theoretischen Forderungen die handgreiflichen Beweise zu liefern.

Die ruhige Sicherheit, mit welcher jahrelang sowohl Physiologen wie Pathologen die unter dem Namen der Neuronenlehre zusammengefaßten Anschauungen der Verwertung ihrer Untersuchungen am Nervensystem zugrunde legten, schien indessen plötzlich stark bedroht durch Angriffe, die auf Grund neuer Tatsachen die Neuronenlehre als nicht genügend begründet, ja sogar als falsch bezeichneten.

A. ERSTE SCHRITTE ZUR ERKENNUNG DES BAUES DES NERVENSYSTEMS

Bei der Darstellung der geschichtlichen Entwicklung bis Deiters folge ich teilweise den ausgezeichneten und genauen Angaben von R. Barány, L. Stieda und A. Bethe.

Samuel Thomas von Soemmerring (1755–1830) lieferte in seinem Buch «*De corporis humani fabrica*» (6 Bde., Frankfurt 1794–1801) eine kurze Übersicht der damaligen Kenntnisse über die Beschaffenheit der Nervensubstanz. Wir zitieren nach der nur wenige Jahre vorher erschienenen deutschen Ausgabe (1): «Unter dem Vergrößerungsglase erscheint sowohl der graue wie auch der markige Teil der Hirnmasse als zähe, klebrige, träge, etwas durchsichtig zusammenklebende Klümpchen oder Kügelchen.» Das zentrale wie das periphere Nervensystem sollte nach der Anschauung Soemmerrings aus nichts anderem als aus klebrigen Klümpchen oder Kügelchen bestehen! Er erörtert auch die Frage, ob die Nerven Kanäle seien, in denen ein sogenannter Nervensaft (Lebensgeist) hin und her ströme, und kommt zum Ergebnis, daß das Dasein eines Nervensaftes nicht zu erweisen ist.

Soemmerring hat die beiden damals geltenden Hauptansichten über den feineren Bau des Nervensystems kurz charakterisiert: Zusammensetzung aus festen Partikelchen oder die Existenz von Kanälen, in welchen der Nervensaft strömt.

Die hier zitierten Ansichten Soemmerrings gründeten sich auf die Untersuchungen älterer Autoren (Leeuwenhoek, Della Torre, Prochaska, Metzger und andere). Wer sich für sämtliche älteren Anschauungen interessiert, den verweisen wir auf die Abhandlung von Georg Prochaska (1749–1820) (2). Der tüchtige Wiener Anatom beginnt mit Aristoteles und endigt seine Übersicht mit den Ansichten von Giovanni Maria della Torre (1714–1776). Soemmerring wußte also von dem gesamten Bau des Nervensystems nichts. Er hätte dennoch etwas wissen können, denn bereits 1781 war ein Buch von Felice Fontana (1720–1805) erschienen, in welchem dieser die Nervenfasern als Zylinder beschreibt.

Die Nervenfasern «*Tubuli*» als solche hatte Antony van Leeuwenhoek (1632–1723), einer der Begründer der wissenschaftlichen Mikroskopie, schon 1684 beobachtet und recht gut im Querschnitt abgebildet. Die Ergebnisse der Untersuchungen Leeuwenhoeks und Fontanas konnten von den meisten Autoren nicht bestätigt werden und wurden als Trugbilder betrachtet (Soemmerring,

Della Torre, Metzger und andere). Erst Gottfried Reinhold Treviranus (1776 bis 1837) sah 1816 die Nervenfasern wieder und beschrieb sie genau. Der Bremer Physiologe erkannte die äußere Scheide, das Neurilemm, der peripheren Nerven und deren Fehlen an den Nerven des Hirns und Rückenmarks. Er wandte auch als erster den Namen «Nervenmark» für den Inhalt der «Nervenröhren» an (3).

Ein weiterer Fortschritt erfolgte erst 1833 durch die Untersuchungen von Christian Gottfried Ehrenberg (1795–1876). Er sah zuerst die Ganglienzellen, ohne sie als solche zu erkennen. Er schreibt: «In den Ganglien der Rückenmarksnerven sah ich bei Vögeln Röhrennerven und sehr große, fast kugelförmige (etwa $\frac{1}{48}$ Linie dick), die eigentliche Anschwellungen bildenden unregelmäßigen Körper, die mehr einer Drüsensubstanz ähnlich sind» (4). Von der weittragenden Bedeutung dieser Entdeckung hatte Ehrenberg gar keine Ahnung, er vergleicht die unregelmäßigen Körper mit den kristallführenden Kalksäckchen der Frösche.

In einer 1836 erschienenen Abhandlung bildet Ehrenberg auch solche «Ganglienkugeln» ab, wobei er ausdrücklich hervorhebt, daß er über den Zusammenhang derselben mit anderen Gebilden vollständig im unklaren sei. Es sollte noch lange dauern, bis die eigentliche Bedeutung jener Körper erkannt wurde, es fehlte damals noch die Entdeckung der Zelle.

Die Ganglienkugeln Ehrenbergs wurden alsbald von anderen Forschern bestätigt. Stieda zitiert Johannes Müller (1801–1858), Wilhelm Volkmann (1800–1877), insbesondere aber Gabriel Gustav Valentin (1810–1883), Johannes Evangelista Purkinjé (1787–1869) und Robert Remak (1815–1865), welche letzteren die Beobachtungen Ehrenbergs erweiterten und ergänzten.

Müller bestätigte 1838 die Existenz der von Ehrenberg entdeckten Ganglienkörper im oberen Teil der Seitenlappen der Medulla oblongata von *Petromyzon marinus*. Er sah kleine kernhaltige Klümpchen mit drei bis vier Fortsätzen (5).

Valentin veröffentlichte 1836 seine berühmte Arbeit: «Über den Verlauf und das letzte Ende der Nerven» (6), der Koelliker das Prädikat «epochemachende Abhandlung, erste gute Beschreibung der Nervenelemente» erteilt.

Valentin findet im Nervenmark der meisten Ganglien des Schafes, in den Ganglia sympathica der Ratte, im Ganglion oticum des Kalbes usw. die bereits von Ehrenberg gesehenen «Kugeln» und nennt sie «Kugelmassen»; er findet, daß jene Körperchen sehr verschiedene Formen aufweisen, aber trotzdem bleibt er bei der Bezeichnung «Kugel». Von einer direkten Beziehung zwischen den Nervenröhren und den Ganglienkugeln, von einem Zusammenhang beider ahnte Valentin nichts. Nach ihm gehen Kugeln und Fasern nirgends ineinander über. Die Kugeln stellen nur die «Belegungsmasse» der Fasern dar. Das ganze Nervensystem besteht nach Valentin aus zwei Urmassen, nämlich den isolierten Kugeln und den isoliert verlaufenden Primitivfasern: «Erstere sind wahrscheinlich Repräsentanten des schaffenden, aktiven, höheren Prinzips, letztere des

empfangenden und leitenden, passiven, niederen Prinzips» (7); und weiter (8): «Beide (Kugeln und Primitivfasern) gehen nirgends ineinander über, sie befinden sich nur in gegenseitigem Verhältnis der Juxtaposition».

Purkinjé teilte die Ergebnisse seiner Untersuchungen auf einer Naturforscher-Versammlung in Prag mit. Der Inhalt des Vortrages ist auszugsweise im Bericht der Versammlung abgedruckt (9). Es ist sehr zu bedauern, daß Purkinjé nicht in ausführlicher Weise seine eigenen Erfahrungen über den feineren Bau der Nerven veröffentlicht hat, weil er eigentlich weiter als Valentin in der Erkenntnis der Nervenstruktur gelangt war.

Purkinjé hat den Achsenzylinder nicht nur gesehen, sondern als etwas Besonderes erkannt. Er untersuchte feine Querschnitte aus frischen Nerven und sah in der Peripherie die kreisförmige Doppellinie der einhüllenden Membran, dann folgte nach innen ein «dickerer» Kreis, die Schicht des Nervenmarks, und im Zentrum eine meist mehreckige, vollkommen durchsichtige Stelle, die man als den inneren Kanal des Nervenmarks ansehen könnte. «Wenn man einen dünnen Längsschnitt der gehärteten Nerven betrachtete, so zeigte sich hier mitten im Nervenmark ein dünner durchsichtiger Streifen. Ähnliches sah man an den aus den Schläuchen der Elementarfäden durch Quetschung hervordringenden cylindrischen Markfäden.» An anderen Präparaten sah Purkinjé keine Spur von diesen Streifen oder Kanälchen. «Demohngeachtet weisen jene Beobachtungen auf eine organisch angelegte Struktur im Innern des Marks der elementaren Nervenzylinder hin, und es ist kaum anzunehmen, daß diese Strukturverhältnisse bloß durch die Wirkung der Verhärtungsmittel herbeigeführt worden wären» (10).

Die «Ganglienkugeln» nannte Purkinjé «Ganglienkörper», er sah, daß sie an verschiedenen Stellen des Gehirns verschiedene Gestalt haben, Fortsätze besitzen, einen Kern aufweisen und daß viele Ganglienkörper des Hirns Pigment besitzen. Über den Zusammenhang der gangliösen Körperchen mit den elementaren Nervenzylindern konnte noch nichts Bestimmtes ermittelt werden. Purkinjé meint, daß diese Ganglienkörperchen Sammler, Erzeuger und Verteiler des Nervenagens sind, das in den Nerven selbst nur geleitet wird.

Als Entdecker des Achsenzylinders wird gewöhnlich Remak genannt. In der Tat hat er den Achsenzylinder beschrieben, den er als «Primitivband» bezeichnet und von dem er vermutet, daß er aus feinen Fasern zusammengesetzt sei. Er sagt: «Die Primitivfasern der Cerebrospinalnerven oder die Primitivröhren haben eine feine, durchsichtige zellgewebige Hülle und einen Inhalt: das Primitivband». Das primitive Band ist nicht hohl, und in einer Anmerkung heißt es: «Es stellt sich bei den verschiedensten Vergrößerungen und Beleuchtungen meistens so dar, als wäre es aus sehr feinen, soliden Fasern zusammengesetzt, die in ihrem Verlauf zuweilen zu kleinen Knötchen anschwellen (11).

Die Termini «Achsenzylinder» (Cylindri axis) zur Bezeichnung des von Purkinjé und Remak entdeckten zentralen Fadens und «Markscheide» (Vagina medullaris) zur Bezeichnung der den Achsenzylinder einhüllenden Masse kommen zuerst bei einem Schüler Purkinjés, Isidor Rosenthal (1810–1882), vor (12). Durch die vereinigten Bestrebungen der zuletzt genannten Autoren (Purkinjé, Valentin und Remak) wurden also die feineren Strukturverhältnisse des Nervensystems bis zu einem gewissen Grade festgestellt. Gegenüber den unbestimmten Angaben Soemmerrings ist die Zusammensetzung aus Nervenfasern (Primitivröhren) und aus Ganglienkugeln anerkannt; man weiß ferner, daß die Primitivfasern einen axialen Strang besitzen, der von einer Markscheide eingehüllt ist, und daß die peripherischen Nervenfasern außerdem noch eine besondere «zellgewebige» Hülle oder Scheide haben. Über die Ganglienkugeln sind die Ansichten noch nicht ganz übereinstimmend, man weiß nicht recht, was sie bedeuten sollen.

Der Begründer der Lehre von der tierischen Zelle ist Theodor Schwann (1810–1882). In seiner bekannten Arbeit «Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen» (Berlin 1839) wurde zum ersten Mal ausgesprochen, daß die Nervenkugeln «Nervenzellen» seien. Er unterscheidet die Elementargebilde des Nervensystems als Fasern und als Kugeln. «Es giebt», sagt Schwann (13), «a) gewöhnliche weiße und b) graue sogenannte organische Nervenfasern.» Von den weißen Nervenfasern sprechend, sagt er: «... Nach dieser Deutung ist also jede Nervenfaser in ihrem ganzen Verlauf eine sekundäre Zelle, entstanden durch Verschmelzung primärer, mit einem Kern versehener Zellen. Man muß an diesen Zellen unterscheiden: 1. eine äußerst blaße, granuliert aussehende, nicht faserige, dünne Zellmembran, an deren innerer Fläche noch Zellkerne anliegen, 2. auf der inneren Fläche dieser Zellmembran ist die weiße, fettartige Substanz der Nerven abgelagert, welche vorzugsweise das eigentümliche Ansehen und die scharfen Konturen der Nerven veranlaßt, 3. der übrige Zellinhalt scheint von einer festen Substanz, nämlich dem von Remak entdeckten Bande, ausgefüllt zu sein» (14).

Diese Schilderung Schwanns ist sehr bedeutungsvoll und hat lange in der Wissenschaft ihr Ansehen behauptet. Wenngleich Schwann vollkommen recht hat, daß die Nervenfasern eine Scheide besitzen, die ja auch nach ihm die Schwannsche Scheide benannt worden ist, so hat er dennoch unrecht gehabt, diese Hülle als eine Zellmembran zu deuten.

Bemerkenswert ist auch die Anschauung Schwanns über das Wachstum der Nerven: «Die Nerven wachsen weder von der Peripherie nach dem Centralorgan, noch von dem Centralorgan nach der Peripherie hin, sondern ihre primären Zellen sind unter den Zellen enthalten, aus denen sich jedes Organ bildet und die wenigstens ihrem Ansehen nach indifferent sind. Als Nerven

charakterisieren sie sich erst, wenn sie reihenweise zu einer sekundären Zelle verschmelzen. Nach dieser Verschmelzung bildet jede Nervenfasern eine einzige Zelle, welche ununterbrochen von dem Organ, in dem sie sich peripherisch endigt, zu dem Centralorgan des Nervensystems läuft» (15).

Über die Ganglienkekeln Ehrenbergs sagt Schwann: «Die Ganglienkekeln sind Zellen, und die äußere Haut ist ein wesentlicher Bestandteil derselben, nämlich die Zellmembran, diese ist vollkommen strukturlos. Die Ganglienkekeln sind einfache Zellen, das Parenchym ist der Zellinhalt, und das Bläschen in denselben ist der Zellkern, die kleinen Körperchen in diesem Bläschen sind die Kernkörperchen» (16).

Von einem Zusammenhang zwischen Zellen und Fasern weiß Schwann ebenso wenig wie seine Zeitgenossen.

Der erste, welcher angibt, einen Zusammenhang zwischen Zellen und Fasern beobachtet zu haben, ist Adolf Hannover (1814–1894) im Jahre 1840 (17). Er unterscheidet zwischen den körnigen, oft sehr langen Fortsätzen oder Schwänzen der Zellen und den von ihnen entspringenden Fasern, die als solche am besten erkannt werden, wenn sie varikös geworden sind. Wie kommt er zu diesen Ergebnissen? Hannover ist der erste Forscher, der die Chromsäure in Form einer wässerigen Lösung zur Härtung und zur Untersuchung des Nervensystems gebraucht hat. Durch die Wirkung der Chromsäure auf das Nervengewebe konnte Hannover Präparate herstellen, «in welchen nicht allein die äußere Form und Struktur der Gewebe vollkommen erhalten wird, sondern diese auch in dem Grade erhärten, daß man die feinsten Schnitte machen kann, ohne daß die Elemente in Unordnung geraten» (18).

An derartigen Präparaten stellte Hannover seine Untersuchungen an: «Ich will», sagt er, «die Ereignisse dieser Untersuchungen hier weiter nicht erwähnen, nur führe ich an, daß der Ursprung der Gehirnfasern von den Gehirnzellen mir augenblicklich mehr als wahrscheinlich ist. Ich habe so vielfältige Male diese Beobachtung gemacht, daß bei mir fast kein Zweifel an der Richtigkeit dieser interessanten Erscheinung obwaltet.» Abbildungen gibt Hannover in dieser Arbeit keine.

Diese Ansichten Hannovers fanden zunächst keine Anerkennung. Nur Remak hält diesen Zusammenhang für wahrscheinlich (1840), während seine Zeitgenossen noch wenig Wert auf diese ihnen ungewöhnlich erscheinende Anschauung legten. Valentin lehnte sogar jeglichen Zusammenhang direkt ab.

Der erste, der nach Hannover den Ursprung der Nervenfasern aus Nervenzellen bei Wirbellosen beschrieben hat, ist L. F. Hermann Helmholtz (1821 bis 1894) im Jahre 1842 (19). Helmholtz findet bei Wirbellosen wie bei Wirbeltieren Nervenfasern und Nervenzellen. Die Nervenfasern der Wirbellosen sind alle gleichartig. Die Nervenzellen, «globuli gangliosi», sind Bläschen, die von einer einfachen strukturlosen Membran gebildet werden, sie enthalten eine

körnerreiche Substanz nebst Kern und Kernkörperchen; eine besondere mit Kernen versehene Kapsel wird nicht beobachtet. Weiter schreibt Helmholtz, er habe bei *Hirudo vulgaris* die Fortsätze der Ganglienkugeln direkt in Nervenfasern übergehen sehen. «*Ganglio aliquo ... acubus dilacerato, facillime videbis et ... invenies cellulas alias caudatas in alia bestia aliae formae quarum caudae finem abruptum esse perspicuum sit, alias ecaudatas uno marginis loco ita vulneratas, ut ibi diruptum processum esse conjici liceat, alias integras et processu plane carentes. ... Quae caudae sunt cylindricae, ejusdem latitudinis ac fibrillae nerveae modo paulatim dilatatae in cellulam transeunt, modo ubique aequales iis insidunt, initium earum paullum continet materiae granulosae qua cellula repletur, partes distantes fibrillis nerveis sunt simillimae aspectu*» (20).

Unserer Ansicht nach muß aus den angeführten Worten ohne weiteres geschlossen werden, daß Helmholtz bei Wirbellosen den Ursprung der Nervenfasern in Nervenzellen nicht allein vermutet, sondern wirklich gesehen hat, auch wenn er keine Abbildungen gibt.

Die Angaben von Helmholtz wurden von Will (1844) und von Günther (1845) bestätigt. Erst R. Albert Koelliker (1817–1905) hat jedoch in unzweifelhafter Weise den Übergang eines Fortsatzes der Nervenzellen in eine markhaltige Faser gesehen und beschrieben, und zwar an Wirbeltieren (21).

Koelliker sagt (22): «Die feinen Fasern entspringen in den Ganglien nicht mit Endschlingen oder mit freien Endigungen, sondern als einfache Fortsetzungen der Ausläufer der Ganglienkugeln, mit anderen Worten, die Fortsätze der Ganglienkugeln sind die Anfänge dieser Nervenfasern.» Dann wird die nachfolgende Beschreibung gegeben: «In den Spinalganglien des Frosches finden sich neben Ganglienkugeln, die gar keine Fortsätze abgeben, eine Menge anderer, die alle eine mehr oder weniger birnförmige Gestalt besitzen und an ihrer Spitze in einen Fortsatz ausgezogen sind, der wie die Ganglienkugeln blaß und fein granuliert erscheint und als eine unmittelbare Verlängerung derselben zu betrachten ist. In größerer oder geringerer Entfernung von der Ganglienkugel nimmt dieser Fortsatz ziemlich plötzlich, doch ohne daß eine scharfe Grenze festzusetzen wäre, eine andere Natur an, bekommt dunkle Konturen, leicht granulierten Inhalt und wellige Ränder, mit einem Wort, er wird zu einer feinen Nervenfaser.»

Ähnliche Beobachtungen machte Koelliker auch an anderen Tieren. Er sagt: «In den Spinalganglien der Schildkröte und der Katze, in dem Ganglion Gasseri der Katze und des Meerschweinchens sah ich im ganzen 13mal den Ursprung feiner Nervenfasern aus den Ganglienkugeln in der beschriebenen Weise ... Übrigens kann ich auch hier auf Hannovers Erfahrungen verweisen. Nur Eins will ich noch bemerken, daß nicht alle Ganglienkugeln Nervenröhren als Ursprung dienen.» Koelliker ist also der Meinung, daß es auch freie Ganglienkugeln gebe.

Trotz der ausgezeichneten Beschreibung Koellikers erfolgte die Anerkennung der Entdeckung nicht sogleich und allenthalben. Es war daher von großem Vorteil, daß durch Emil Harless (1820–1862), F. Heinrich Bidder (1810–1902), Charles-Philippe Robin (1821–1885) und Rudolf Wagner (1805–1864) als Untersuchungsobjekte Fische gewählt wurden, bei denen diese Verhältnisse am leichtesten kargestellt werden konnten. Harless veröffentlichte 1846 in Müllers Archiv seine Erfahrungen über die Ganglienzellen der *Lobi electrici* des Rochens, R. Wagner (1846–1847) über die Ganglien von *Torpedo*, *Squalus* und *Raja*, gleichzeitig Bidder über die Ganglien einiger anderer Fische (*Esox Lucius*, *Gadus Lota*) und Robin über *Raja* (1847).

Insbesondere Wagners Untersuchungen sind hier zu nennen, der die bipolaren Zellen der Spinalganglien genau beschrieben und abgebildet hat (23). «In sehr vielen Fällen», schreibt Wagner, «bei *Torpedo*, *Raja* und *Squalus* (Fig. Vc–c, Fig. VII) fand ich auch bald, daß überall, wo die Beobachtung klar war, von jeder Ganglienzelle nicht weniger und nicht mehr als zwei Primitivfasern entsprangen.» ... «Überaus klar war das Verhältnis zu der Hülle. Die Nervenscheide (s. die Fig. VI) setzt sich von der Primitivfaser unmittelbar als Überzug der Zelle fort. In vielen Fällen konnte ich die beiden Fasern eine große Strecke verfolgen, und immer war die eine an der Wurzel der Nerven, also gegen die Centralteile, die andere nach der Peripherie hin streichend zu beobachten» (24).

In den Ganglienzellenanhäufungen des Gehirns ist Wagner der direkte Nachweis der Verbindung von Zellen und Fasern nicht geglückt: «Niemals aber gelang es mir mit Sicherheit, einen direkten Übergang nachzuweisen, obwohl ich nach der gegebenen Darstellung einen solchen für höchst wahrscheinlich halte» (25).

Er bildet die Zellen des *Lobus electricus* des Zitterrochens ab mit zahlreichen Fortsätzen (26). Einer von diesen Fortsätzen zeichnet sich dadurch aus, daß er viel weniger granuliert ist, sich nicht teilt, viel länger ist als die andern und daß er genau so aussieht wie die letzten Endigungen der markhaltigen Nerven (27). Es ist klar, daß Wagner hier eine recht gute Beschreibung des Achsenzylinders geliefert hat und daß er wenigstens für dieses Organ als Vorläufer von Deiters zu betrachten ist, wie dies auch Deiters selbst bemerkt.

Bidder kam auf Grund der nicht richtigen Beobachtung, daß die Markscheide bei Fischen auch die Spinalganglienzellen überzieht, zur Ansicht, daß die Fasern nicht von den Zellen entspringen, sondern daß diese letzteren in der Faser nur eingelagert sind (1847). Diese Anschauung Bidders fand jedoch keine Anerkennung, Koelliker wies sie 1849 zurück, vor ihm schon Joseph Gerlach (1820–1896).

Koelliker mußte 1850 noch zugeben, daß der Nachweis der Verbindung zwischen Zelle und Faser in den zentralen Ganglien bisher nicht geglückt sei,

wiewohl er ihn für sehr wahrscheinlich hält. In seiner «Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen» (Leipzig 1850) ist zum ersten Mal das Zentralnervensystem, Rückenmark und Gehirn, gesondert abgehandelt, dabei wird nicht nur das Verhältnis der Nervenzellen zu den Nervenfasern erörtert, sondern auch eine der damaligen Kenntnis entsprechende Darstellung des Baues des Rückenmarks, des Faserverlaufs usw. gegeben. Diese Darstellung Koellikers bildet die Grundlage aller späteren Bearbeitungen. Koelliker beschreibt auch die Nervenzellen im verlängerten Mark, im Kleinhirn, in den Ganglien und den Hemisphären des Großhirns und sagt schließlich (28): «Wie die Nervenfasern im Gehirn entspringen, ist, wie wir sehen, nicht zu beobachten, doch zweifle ich für mich nicht daran, daß ersteres analog wie in den Ganglien sein wird» Zum Schluß des ganzen Abschnittes beschreibt Koelliker die Spinalganglien (29): «Die Hauptbestandteile der Ganglien sind die Ganglienkugeln oder Ganglienzellen, die allen Charakter der Nervenzellen besitzen, jedoch von den bisher beschriebenen centralen Zellen namentlich durch eine stärkere Zellmembran, durch eine besondere äußere Hülle und durch den Zusammenhang mit den Nervenröhren sich unterscheiden.» Der Übergang des blassen Zellfortsatzes in eine dunkelrandige Nervenfaser wird wie bisher geschildert.

Wie aus unserer Übersicht hervorgeht, ist Koelliker 1850 von dem Ursprung der Nervenfasern von den Nervenzellen in den Spinalganglien überzeugt, aber in bezug auf den Ursprung der Nervenfasern der Zentralorgane sind die Angaben doch entschieden unsicher und schwankend.

Der Versuch, die Frage nach der Beziehung der Nervenzellen zu den Nervenfasern in Rückenmark und Zentralnervensystem zu lösen, stellte plötzlich die Forscher vor eine neue offene Frage: Wie gestalten sich die Beziehungen der Nervenzellen im Rückenmark untereinander, wie die Beziehungen der Nervenzellen des Rückenmarks und des Gehirns? Die Beantwortung dieser Frage hatte nicht allein ein anatomisches, sondern auch ein physiologisches Interesse.

Der erste, der sich über einen Zusammenhang der Vorderhornzellen mit den Vorderwurzeln und der Vorderhornzellen untereinander ausgesprochen hat, war anscheinend Louis-Pierre Gratiolet (1815–1865) im Jahre 1852, doch gibt er keine Zeichnungen und keine wirklichen Beweise, auch sind seine Befunde schon deswegen mit Vorsicht aufzunehmen, weil er angibt, daß es sehr leicht sei, die Verbindungen der in den Vorderhörnern befindlichen Ganglienzellen mit den Nervenfasern und untereinander festzustellen.

Den Zusammenhang zwischen Nervenzellen und Nervenfasern bei *Chamaera monstrosa* im Ganglion trigemini konnte schon 1851 F. Leydig nachweisen. Er fand nur bipolare Ganglienkugeln.

Im Jahre 1852 erschien eine Abhandlung von E. Gustav Schilling, einem Schüler Bidders, der ebenfalls den Ursprung der Vorderwurzeln aus den Vor-

derhornzellen behauptet. Er zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß sowohl die Längsfasern der weißen Substanz des Rückenmarks als auch die Fasern der vorderen Wurzeln von den Nervenzellen der Vorderhörner entspringen, indem die Ausläufer der Zellen in Nervenfasern übergehen. Er belegt seine Angaben mit recht guten Abbildungen (30).

Zu den Autoren, die sich die Feststellung von Zusammenhängen zwischen den Ganglienzellen und zwischen den Ganglienzellen und Fasern recht leicht gemacht haben, gehören auch der Holländer Jakob Schröder van der Kolk und Joseph Lenhossek der Ältere (1818–1888).

Schröder van der Kolk färbte seine Präparate mit einer Karminlösung, der er etwas Ätzammoniak zugesetzt hatte, hellte sie durch Terpentin auf und bewahrte sie unter Kanadabalsam auf. Geblendet durch die große Helligkeit und Durchsichtigkeit, die seine Schnitte besaßen, sah er überall Verbindungen der Nervenzellen untereinander und mit Nervenfasern. Er sagt, daß die Ganglienzellen der vorderen Hörner sich miteinander durch mehr oder weniger verästelte Kommunikationsfasern verbinden und daß aus den Ganglienzellen in der Mitte und am vorderen Rande der Vorderhörner die vorderen Wurzeln (Bewegungsnerven) entspringen (31).

J. Lenhossek beschreibt die Ganglienzellen als multipolar. Die Fortsätze der einzelnen Zellen einer Gruppe sollen untereinander sowie mit den Fortsätzen der Zellen einer anderen Gruppe auf das mannigfaltigste anastomosieren, so daß die Ganglienzellen von den äußersten Spitzen des Conus medullaris bis in das innerste Gebilde des Gehirns hinein in allseitige kettenartige Verbindung gebracht werden. «Eine übrigens längst gemachte Beobachtung, welche nur an A. Koelliker einen Gegner zu haben scheint», setzt Lenhossek hinzu. Was den Zusammenhang der Nervenzellen und Nervenfasern betrifft, so tritt Lenhossek mit Sicherheit für einen unmittelbaren Übergang des Zellenfortsatzes in die Primitivfaser ein (1855) (32).

Koelliker und Remak dagegen konnten sich von derartigen Anastomosen nicht überzeugen und drückten sich in ihren Publikationen sehr vorsichtig aus. Koelliker schreibt in der 4. Auflage seines Handbuches der Gewebelehre (Leipzig 1865): «... Noch ungünstiger verhält sich die Sache zweifellos mit der Verbindung der Nervenzellen untereinander. Manche beschreiben Anastomosen und sehen solche, wo andere durchaus nichts Bestimmtes finden. Ich könnte mehrere vielgenannte Forscher namhaft machen, die mir solche Veränderungen zeigten, die ich nicht anerkennen konnte» (33). Die Zeichnungen Lenhosseks hält er für reine Schemata.

Remak macht 1855 in einer sehr kurzen, fragmentarisch gehaltenen Arbeit eine wichtige Mitteilung. Er gibt an, daß es ihm gelungen sei, festzustellen, daß die großen multipolaren Vorderhornzellen stets nur mit einer motorischen Faser in Verbindung stehen und daß der mit dieser Faser in Verbindung

tretende Fortsatz sich physikalisch und chemisch von den übrigen unterscheide. Damit ist Remak ein direkter Vorläufer von Deiters, wenn er freilich auch nicht angibt, wie ihm diese Unterscheidung geglückt ist und wenn sich neben dieser richtigen auch gleich eine unrichtige Behauptung findet, daß nämlich die Zahl der übrigen Fortsätze stets durch zwei teilbar sei (34).

In den folgenden Jahren bis auf Deiters konnten wichtige neue Tatsachen nicht aufgefunden werden. Die sonstigen von Stieda erwähnten Vermutungen Bidders und seiner Schüler über verschiedene Beziehungen der Ganglienzellen des Fische Rückenmarks haben sich alle als falsch erwiesen. Nur noch eine richtige Angabe wäre hervorzuheben, sie bezieht sich auf die Entwicklung des Nervensystems. Bidder und K. Wilhelm von Kupffer (1829–1902) gaben im Gegensatz zu der Schwannschen Theorie, welche die Nervenfasern durch Verwachsung längsgeordneter Zellen entstehen ließ, der Meinung Ausdruck, daß die Nervenfasern aus den Zellen hervorstüben und daher nur als kolossale Ausläufer der Ganglienzellen aufzufassen sind. Sie schreiben: «... Will man also nicht etwa behaupten, daß die Nervenfasern durch Gerinnung aus einem flüssigen Blastem entsteht, so dürfte wohl die Annahme den höchsten Grad der Wahrscheinlichkeit beanspruchen, daß die Nervenzelle mit den Bedingungen ausgerüstet sei, die Fasern als direkten Fortsatz aus sich hervorgehen zu lassen, ohne daß eine Beteiligung anderer Bildungszellen im Verlauf der Fasern, in der Konstruktion der Elemente, wie es in der ersten Zeit des Embryonallebens erscheint, ersichtlich ist. Jede Faser müßte demnach bei jeder ihrer peripherischen Endigung, morphologisch betrachtet, nur als ein kolossaler Ausläufer der Nervenzelle aufgefaßt werden ... Natürlich läßt sich bei dem Hervorstüben der Ausläufer einer Zelle nur an eine Verlängerung derselben in toto denken. Die Membran der Zelle muß kontinuierlich in die äußerste Grenzschicht der Fasern übergehend, und der centrale Teil der Fasern als Fortsetzung des Zellinhaltes gedacht werden, falls nicht schon vorher Zellmembran und Zellinhalt zu einer gleichmäßigen Masse verschmolzen sind» (35). Daß hier von einer Zellmembran die Rede ist, darf uns nicht verwundern, damals wurde eine Membran jeder einzelnen Zelle zugeschrieben. Diese Ansichten Bidders und Kupffers sind erst viel später, wie wir sehen werden, als richtig anerkannt worden.

ANMERKUNGEN

¹ Soemmerring, Vom Bau des menschlichen Körpers, 5. Teil, Hirn- und Nervenlehre, Frankfurt a. M. 1791, S. 64f.

² De structura Nervorum, tractatus anatomicus. Vindobonae 1779, Sectio I, complectens succinctam enarrationem eorum, quae omnis aevi Auctores notabilia circa nervorum structuram memoriae tradidere, p. 6–44.

- ³ Treviranus schreibt: «Die Nerven aller Tiere der vier höheren Klassen bestehen aus häutigen Röhren, die mit einer zähen Materie, dem eigentlichen Nervenmark, angefüllt und durch Scheiden von Zellgewebe zu Bündeln vereinigt sind.» – (Über die organischen Elemente des tierischen Körpers. Göttingen 1816, S. 128.)
- ⁴ Notwendigkeit einer feineren mechanischen Zerlegung des Gehirns und der Nerven vor der chemischen, dargestellt an Beobachtungen von C. G. Ehrenberg. Poggendorfs Annalen der Physik und Chemie, Bd. XXVIII, Leipzig 1833, S. 450.
- ⁵ J. Müllers Vergleichende Neurologie der Myxinoiden, Berlin 1840.
- ⁶ Acta Acad. Leop.-Carol., T. XVIII, Pars I, Breslau und Bonn 1836.
- ⁷ l. c. S. 157.
- ⁸ l. c. S. 159.
- ⁹ Bericht über die Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Prag 1838, S. 177–180. Purkinje, «Neueste Untersuchungen aus der Nerven- und Hirn-Anatomie». Mit Tafel II.
- ¹⁰ l. c. S. 177.
- ¹¹ Weitere mikroskopische Beobachtungen über Primitivfasern des Nervensystems der Wirbeltiere, in Frorieps Neuen Notizen, Bd. III, 1837, S. 39.
- ¹² Rosenthal, De formatione granulosa in nervis aliisque partibus organismi animalis. Vratislaviae 1839.
- ¹³ l. c. S. 169.
- ¹⁴ l. c. S. 175.
- ¹⁵ l. c. S. 177.
- ¹⁶ l. c. S. 181.
- ¹⁷ «Die Chromsäure, ein vorzügliches Mittel bei mikroskopischen Untersuchungen.» Müllers Archiv 1840.
- ¹⁸ l. c. S. 548.
- ¹⁹ Helmholtz, De fabrica systematis nervosi evertibratorum, Berolini 1842.
- ²⁰ l. c. S. 9f.
- ²¹ Koelliker, Die Selbständigkeit und Abhängigkeit des sympathischen Nervensystems durch anatomische Beobachtungen bewiesen. Ein akad. Programm. Zürich 1844.
- ²² l. c. S. 17 u. f.
- ²³ R. Wagner, Neue Untersuchungen über Bau und Endigung der Nerven und die Struktur der Ganglien. Leipzig 1847.
- ²⁴ l. c. S. 11f.
- ²⁵ R. Wagner, Sympathischer Nerv, Ganglienstruktur und Nervenendigungen. In: Handwörterbuch der Physiologie, Bd. III, Braunschweig 1846, S. 378.
- ²⁶ l. c. Fig. 42, 43, 44.
- ²⁷ l. c. Fig. 45.
- ²⁸ l. c. S. 401 u. f.
- ²⁹ l. c. S. 505f.
- ³⁰ G. Schilling, De medullae spinalis textura, ratione imprimis habita originis usque dicitur cerebri spinalium. Diss. inaug. Dorpati Livonorum 1852.
- ³¹ Schroeder v. d. Kolk, Bau und Funktionen der Medulla spinalis und oblongata. Übersetzt von F. W. Theile, Braunschweig 1857.
- ³² Lenhossek, Neuere Untersuchungen über den feineren Bau des centralen Nervensystems des Menschen. Wien 1855.
- ³³ l. c. S. 313.
- ³⁴ Remak, Über den Bau der grauen Säulen im Rückenmark der Säugetiere in Göschens «Deutscher Klinik», Berlin 1855, Bd. VII, S. 295.
- ³⁵ Bidder und Kupffer, Untersuchungen über die Textur des Rückenmarkes und die Entwicklung seiner Formelemente. Leipzig 1857. S. 116.

B. VORSTUFEN DER NEURONENLEHRE

1. Otto Friedrich Karl Deiters (1834–1863)

K. Deiters, am 15. November 1834 zu Bonn geboren und daselbst 1856 promoviert, diente seine Militärzeit 1857 in Berlin ab und arbeitete fleißig im dortigen Pathologischen Institut unter Virchow. 1858 habilitierte er sich in Bonn und erregte bald durch seine mikroskopischen und klinischen Untersuchungen die Aufmerksamkeit. Die Arbeiten «Untersuchung über die Schnecke der Vögel» und «Über die Lamina spiralis der Schnecke» verdienen neben den «Beiträge zur Histologie der quergestreiften Muskeln» besonders genannt zu werden. In der «Deutschen Klinik» 1859 schrieb Deiters über die Zellenlehre. Am 5. Dezember 1863 machte mitten in voller Tätigkeit ein Typhus seinem Leben ein Ende.

Sein Hauptwerk «Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugetiere», von Max Schultze im Jahre 1865 herausgegeben, ist unvollständig geblieben. Infolgedessen finden wir vielfach große Lücken im Manuskript. Die wichtigsten allgemeinen Kapitel über die zentralen Nervenzellen und Nervenfasern aber sind vollständig durchgearbeitet. Deiters hat bei seinen Untersuchungen eigentlich keine neuen Untersuchungsmethoden angewendet, die wichtigsten Resultate hat er mit vorsichtiger Isolierung der Nervelemente an den mit Chromsäure, Kaliumbichromat und Ätzkali vorbehandelten Gewebsstücken erzielt.

Den Schwerpunkt des Deitersschen Werkes (1) bilden einmal die in ihm enthaltenen wichtigen Aufschlüsse über den Bau der zentralen Ganglienzellen, die Natur und Bedeutung ihrer Fortsätze und die Art und Weise, wie diese letzteren, nach Deiters' Theorie der zentralen Ganglienzellen, in den Faserverlauf der Zentralorgane eingreifen, und sodann die glücklich beigebrachten Beweise dafür, daß in der Medulla oblongata und ihrer Verlängerung in das Hirn nebst den von diesen Teilen entspringenden Nerven überall das Prinzip des Rückenmarkes wiederzuerkennen sei, eine Grundanschauung, welche zwar durchaus nicht neu, aber in dieser Weise wie hier bis damals nicht im einzelnen durchgeführt worden war.

Im Vordergrund steht die Beobachtung Deiters', daß an den multipolaren Ganglienzellen der verschiedenen Teile von Gehirn und Rückenmark nur ein Fortsatz unter den vielen, welche jede Zelle aussendet, ungeteilt zu einem Achsenzylinder, zu einer zur Peripherie verlaufenden markhaltigen Nervenfasern, wird, während die anderen, die Protoplasmafortsätze, in feinster Verästlung sich auflösen.

Deiters schreibt (2): «Ich finde die Grundzüge einer Theorie der zentralen

Ganglienzellen in der Anschauung von Remak, daß jede Zelle nur mit einer motorischen Nervenzellenwurzel in Verbindung tritt, und daß diese eine Faser chemisch und physiologisch von allen übrigen centralen Fortsätzen unterschieden ist, und weiter in einer daran sich schließenden Hypothese von M.Schultze, daß eine gewisse Zahl feiner, aus verschiedenen Ganglienzellen entsprungener Fortsätze sich da und dort zu einem Bündel vereinigen, welches später Achsencylinder einer markhaltigen Nervenfaser wird.» «Der Körper der Zelle», heißt es weiter, «setzt sich ohne Unterbrechung in eine mehr oder weniger große Zahl von Fortsätzen fort, welche sich mannigfach verästeln, und in welche sich das körnige, oft sogar das pigmentierte Protoplasma unmittelbar hinein verfolgen läßt, die also direkt als dessen Fortsätze erscheinen, die sich zuletzt in eine unmeßbare Feinheit auflösen und sich in die poröse Grundmaße verlieren. Diese Fortsätze nenne ich im folgenden der Bequemlichkeit wegen Protoplasmafortsätze. Von diesen unterscheidet sich auf den ersten Blick ein ausgezeichneter einzelner Fortsatz, der entweder vom Körper der Zelle oder, was auch vorkommt, von einem der größeren Protoplasmafortsätze unmittelbar in der Wurzel desselben entspringt. Dieser eine Achsencylinderfortsatz läßt in seinem ersten Anfang noch die Körner des Protoplasmas erkennen, in das er sich verliert, denn es ist kein scharfer Absatz da, aber sobald er sich von dem Zellkörper entfernt, erscheint er gleich als eine starre hyaline Maße, viel resistenter gegen Reagentien, überhaupt anders sich gegen diese verhaltend. In einer Entfernung, die ungefähr dem Zellkörper an Größe entspricht, verdünnt er sich, biegt sich hier wahrscheinlich auch um, geht aber dann als Achsencylinder weiter. An dieser Stelle wird er von einer dunklen Kontur, von der Markscheide, umgeben, existiert also nur eine ganz kurze Strecke weit als nackter Achsencylinder. Dieser Fortsatz teilt sich nie.» (Abb. 1, S. 81.)

Deiters behauptet ferner, man sehe aus vielen Protoplasmafortsätzen eine gewisse Anzahl von sehr feinen, zerbrechlichen Fibrillen ausgehen. «Von den gewöhnlichen Verästelungen abweichend, sieht man an vielen Fortsätzen größerer wie kleinerer Zellen eine Anzahl sehr feiner, leicht zerstörbarer Fasern abgehen, welche nicht als einfache Teilungen erscheinen, indem sie meist seitlich mit dreieckiger Basis aufsitzen ... In seltenen Fällen ist es mir gelungen, an einem dieser Fortsätze eine dunkelrandige Kontur zu erkennen, und ich stehe nicht an, in ihnen ein zweites System abgehender Achsencylinder zu sehen, welches von den obengenannten großen durchaus unterschieden scheint.»

Deiters ist der Meinung, daß es sich hier um das von Schultze vermutete System von Fasern handelt, die von verschiedenen Ganglienzellen entspringen und sich zu einer großen Markfaser vereinigen. Er spricht es wiederholt aus, daß dieses System eine andere Leitungsrichtung haben muß als der von der Zelle ausgehende Achsencylinderfortsatz. Es ist wahrscheinlich, daß Deiters

hier die Heldschen Endfüße gesehen hat. Zur vollständigen Klarheit ist er allerdings nicht gelangt. So spricht er nirgends aus, daß aus diesem Verhalten geschlossen werden muß, daß die Verbindungen der Ganglienzellen untereinander mittels der Aufsplitterung der Achsenzylinder in derartig feinste, an verschiedenen Ganglienzellen sich ansetzende Fäserchen zu denken sei, obwohl aus mehreren Stellen seines Werkes deutlich hervorgeht, daß dieser Gedanke in ihm gekeimt ist und vielleicht auch, hätte der Forscher länger gelebt, zum Ausdruck gekommen wäre. Damit wäre dann Deiters der Begründer der Kontakttheorie geworden, der er in seinen Beobachtungen und Deutungen unzweifelhaft sehr nahe gekommen ist.

Wenn er die Kontakttheorie nicht genau formulierte, nahm er aber oft Stellung gegen die Anastomosentheorie; er schließt sich an Koelliker an, der nie eine Anastomose gesehen zu haben versichert. «In der Tat», sagt Deiters, «Koelliker ist von Anfang an einer solchen Lehre bis zu diesem Augenblick entgegengetreten, und ich glaube, jeder einfach, nüchtern, ohne vorgefaßte Meinungen arbeitende Autor wird zu derselben Überzeugung kommen müssen. Nach meiner Erfahrung bin ich zu der Ansicht mit Notwendigkeit gedrängt, daß alle bisherigen Angaben, welche sich auf solche Verbindungen beziehen, auf Täuschungen beruhen.»

Gehört Deiters zu den Begründern der Kontakttheorie, so ist Max Schultze als Schöpfer der Lehre von der Zusammensetzung der Nervenfasern aus isoliert verlaufenden Primitivfibrillen, Neurofibrillen, zu betrachten.

2. Johann Sigmund Maximilian Schultze (1825–1874) und Joseph Gerlach (1820–1896)

Der faserige Bau der Nervenzellen wurde schon von Remak im Jahre 1853 erwähnt und dann auch von zahlreichen anderen Beobachtern, unter ihnen Beale und Koelliker, angedeutet, aber es blieb bei vereinzelt Angaben. Anders wurde es nach der Beobachtung Schultzes, welcher bei der genauen Untersuchung der großen Nervenzellen im Gehirn von Torpedo sich von der entschieden faserigen Natur der fraglichen Elemente überzeugte, und zwar nicht nur des Zellkörpers selbst, sondern auch seiner Fortsätze. Nach seiner Beschreibung (3) kann man den Faserbau auf das Deutlichste bei Isolierung der Zellen im frischen Zustande im Serum wahrnehmen. Am schärfsten tritt er in der Nähe der Zellrinde hervor, ist aber auch in den inneren Teilen deutlich, deutlicher an jungen als an alten Subjekten. Der Verlauf der Fibrillen innerhalb der Zelle ist nach Schultze sehr kompliziert. Man sieht sie aus jedem Fortsatze heraustreten und sich in der Substanz der Zelle ausbreiten, wobei sie sich aber,

wegen der äußersten Verwicklung des entstehenden Fasergeflechts und des Dazwischentretens der interfibrillären körnigen Substanz, bald der Beobachtung entziehen. Es könnte gewissermaßen scheinen, als ob jeder der zahlreichen Fortsätze die vielen Fibrillen, welche ihn bilden, an sich zöge, so daß man den Eindruck empfängt, als ob die ganze Fasermasse nur durch die Zelle durchginge. Nach Schultze besitzt also die Ganglienzelle, von welcher der Achsenzylinder ausgeht, die Bedeutung eines Ursprungsorgans dieses Achsenzylinders nur in dem Sinne, daß die ihn bildenden Fasern zu ihm von den sogenannten protoplasmatischen Fortsätzen her gelangen. Aber die Fasern, welche man die Substanz der Ganglienzelle durchsetzen sieht, haben ihren Ursprung nach Schultze eigentlich nicht in der Zelle, sondern erleiden in ihr nur eine Veränderung, welche sich auf die Bildung des Achsenzylinders und auf den Übergang in andere protoplasmatische Fortsätze bezieht. Ferner mußte man nach Schultze annehmen, «in dem Gehirn und Rückenmark finde sich durchaus keine wirkliche Endigung oder Anfang der Fasern, und alle Fasern gingen von der Peripherie aus und durchzögen nur die Ganglienzellen», so daß diese nur Durchgangspunkte für die Nervenwege wären. Wir werden später noch auf diesen Gedanken Schultzes zurückkommen. Schultze sieht also im Gegensatz zu Deiters keinen wesentlichen Unterschied im feineren Bau von Achsenzylinder und Protoplasmafortsätzen, deswegen lehnt er sogar die Bezeichnung «Protoplasmafortsätze» ab, er spricht nur von «verzweigten Fortsätzen» (4).

Joseph Gerlachs Verdienste liegen in anderer Richtung. Ihm gelang es, durch Auffindung neuer Färbemethoden zum ersten Mal die feinsten Verästelungen der Nervenfasern in der grauen Substanz des Rückenmarkes darzustellen. Die Methoden, deren er sich bediente, sind:

1. die Färbung mit Goldchlorid, und
2. eine eigentümliche Anwendung des Carminammoniaks; hierbei werden die gefärbten Stücke des Rückenmarkes unter der Lupe zerfasert (5).

Gerlach glaubte nachgewiesen zu haben, daß die feinen Verzweigungen der protoplasmatischen Fortsätze in ein Netz von feinsten, nicht-markhaltigen Fibrillen übergehen, aus welchem andererseits Nervenfasern entspringen können (Gerlachsches Nervenetz). Er deutet in diesem Sinne die Angaben von Deiters, der «ein zweites System von Fasern an die Protoplasmafortsätze der Ganglienzellen sich ansetzen sah». Gerlach hält für möglich, daß es im Nervensystem Nervenfasern gibt, die nirgends als Achsenzylinderfortsätze einer Ganglienzelle entspringen, sondern an beiden Enden in das Nervenfasernetz sich auflösen. Gerlach sagt nirgends mit Klarheit, ob er unter dem Nervenfasernetz eine Verschmelzung oder eine bloße Berührung feinsten Fäserchen versteht (6).

Deiters, Schultze und Gerlach konnten ihre Lehre nicht durch vollkommen überzeugende Präparate stützen, es fehlte ihnen die richtige Färbemethode; trotzdem haben sich ihre Gedanken als außerordentlich fruchtbar erwiesen.

3. Camillo Golgi (1844–1926)

Camillo Golgi, geboren am 7. Juli 1844 zu Conterno, wurde, nachdem er seine Studien in Pavia bereits 1865 vollendet hatte, daselbst 1875 zum außerordentlichen Professor für Histologie, im gleichen Jahre aber noch zum Ordinarius für Anatomie in Siena berufen. Er zog es vor, eine ordentliche Professur für Histologie 1876 in Pavia anzunehmen, und wurde 1881 seitens dieser Universität zum ordentlichen Professor der allgemeinen Pathologie ernannt. Der größere Teil seiner Arbeiten, u. a. «Über die Veränderungen der Lymphgefäße des Gehirns», «Über die feinere Anatomie des Zentralnervensystems», «Die Veränderungen des Knochenmarkes bei den Pocken» sowie kleinere Studien finden sich in der «Rivista clinica di Bologna» (1870–1874), andere Publikationen, die ähnliche Themata behandeln, sind in der «Rivista freniatrica» enthalten. Seiner Schrift «Studi sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso» (1885) wurde der Preis Franz von Rienecker pro 1891/93 verliehen. 1906 erhielt er, zusammen mit Ramón y Cajal, den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Er starb am 21. Januar 1926 zu Pavia.

Einen zunächst teilweisen Triumph sollte zuerst die Lehre Deiters' erleben. Es ist die Methode Golgis, die ihr zum Siege verhalf. Indem Golgi die bereits durch Recklinghausen (1860) bekannte Silberfärbung mit der seit Hannover (1840) bekannten Härtung in chromsaurem Kali in eigenartiger Weise verband, gelang es ihm, eine Methode aufzufinden, die alle bisherigen Methoden zur Erforschung des Zentralnervensystems übertraf (C. Golgi, *Sulla fina struttura dei bulbi olfattori*, 1875).

Die Methode Golgis, Schwarzfärbung des Nervengewebes durch aufeinanderfolgende Einwirkung von doppeltchromsaurem Kali und salpetersaurem Silber, hat die Eigenart, in einem Stück des Zentralnervensystems nicht alle, sondern nur einzelne Ganglienzellen und Fasern zu färben, häufig so, daß die Ganglienzellen samt ihren Achsenzylindern und Dendriten bis in die feinsten Verzweigungen derselben schwarz gefärbt erscheinen, während das umgebende Gewebe ungefärbt bleibt. Es ist dadurch möglich, an relativ dicken Schnitten die Fasern auf lange Strecken zu verfolgen, was bisher unmöglich war.

Mit der Schwarzfärbung war es möglich, die Richtung zu bestimmen, welche die aus bestimmten Zellen hervorgehenden Achsenzylinder einschlagen, ihre Verzweigungen zu beobachten und ihre Beziehungen zu benachbarten Ganglienzellen und Dendriten festzustellen. Die Methode macht aber keinen Unterschied zwischen markhaltigen und marklosen Fasern, zwischen Stammfortsatz und Kollateralen. Golgi fand, in Bestätigung der Lehre von Deiters, daß alle untersuchten Ganglienzellen nur einen Achsenzylinder besitzen, aber zum Unterschied von Deiters, daß dieses Axon oft schon in seinem Beginne Kollaterale abgibt. Golgi unterscheidet zwei Typen von Ganglienzellen:

«1. Ganglienzellen, deren nervöser Fortsatz wenige seitliche Fäden abgibt

und sich unmittelbar in den Achsenzylinder einer markhaltigen Nervenfaser umwandelt. (Abb. 2, S. 82.)

2. Ganglienzellen, deren nervöser Fortsatz sich auf komplizierte Weise teilt, seine eigene Individualität verliert und in toto an der Bildung eines nervösen Netzes teilnimmt» (7). (Abb. 3, S. 82.)

Aus allen diesen Verzweigungen der verschiedenen Achsenzylinder entsteht «ein äußerst kompliziertes Geflecht», welches sich über die ganze graue Substanz erstreckt. Daß aus den unzähligen weiteren Teilungen mittels Anastomosen ein Netz im strengen Sinne (Grundnetz) und nicht ein einfaches Geflecht entsteht, hat Golgi mehrmals betont. «Quand j'ai parlé du réseau nerveux diffus de la moelle épinière tout en faisant remarquer qu'en réalité l'on peut aussi trouver des connexions de fibre à fibre qui donnent lieu à de véritables mailles fermées, je n'ai pas cru superflu de relever que, en vue de l'intimité des rapports entre les filaments du réseau, telles qu'on pouvait les apercevoir dans mes préparations, il n'était plus nécessaire d'invoquer une connexion matérielle, une fusion entre une fibre et l'autre, pour se rendre compte des rapports fonctionnels qui courent entre les différents groupes de cellules et entre les différentes parties du système nerveux central,» so drückt sich Golgi aus in seiner Nobelpredigt (8). (Abb. 4, S. 82.) Also ist es nicht mehr unbedingt nötig, eine Verschmelzung der Fasern anzunehmen. «En présence d'une disposition réticulaire aussi fine dans laquelle les fibrilles dépourvues d'enveloppe isolante de myéline courent côté à côté et ont entre elles des rapports de contact fréquents et étendus, j'ai déclaré qu'il n'y avait pas lieu de croire que la continuité directe entre les fibrilles de différente provenance était une condition sine qua non pour la transmission de l'excitation des unes aux autres» (9). Auf diesen Gedanken Golgis werden wir beim Erörtern der Einwände gegen die Neuronenlehre zurückkommen.

Die Protoplasmafortsätze konnte Golgi in seinen Präparaten ebenfalls in außerordentlicher Schönheit darstellen. Er stellt sich drei Fragen: wie sie sich zueinander verhalten und welches ihr Endschicksal und ihre physiologische Bedeutung sei.

Die erste Frage stellt Golgi vor das Anastomosenproblem: Verbinden sich die protoplasmatischen Fortsätze untereinander? Golgi antwortet in folgender Weise: Wenn es eine Präparationsmethode gäbe, welche erlauben würde, die Anastomosen in großem Maßstabe sichtbar zu machen, so wäre es sicher die Schwarzfärbung: in der Tat werden durch diese auch die feinsten Verzweigungen der Fortsätze mit einer Deutlichkeit sichtbar gemacht, welche durch keine andere Präparationsmethode erreicht worden ist. «Solche Präparate», schreibt er, «habe ich erhalten und ihrer mehrere hunderte einer sorgfältigen, geduldigen Prüfung unterworfen, aber in keinem von ihnen konnte ich nur einen einzigen Fall einer Anastomose feststellen» (10).

Mit dem Endsicksal der Dendriten sich befassend, fand Golgi, daß die feinsten Endigungen nicht in das Grundnetz übergehen, sondern daß sie während ihr körniges Aussehen bewahren. Sie zeigen keine Neigung, nach solchen Stellen zu gehen, wo Nervenfasern vorhanden sind, dagegen stehen sie in inniger Beziehung zu den Bindegewebszellen und zu den Blutgefäßen. Auf diese Tatsachen gestützt, glaubt Golgi behaupten zu können, daß die protoplasmatischen Fortsätze die Wege darstellen, durch welche von den Blutgefäßen und den Bindegewebszellen aus die Zufuhr des Nahrungsplasmas zu den wesentlich nervösen Elementen stattfindet (11). Er sah nie die Endigung von Nervenfasern an einer Zelle, die Deiters schon vor ihm beobachtet hatte. Später gelang es ihm auch, Nervenfasersätze an Ganglienzellen mit seiner Methode darzustellen, um jene Zeit war aber sein Vorurteil über die Bedeutung der Protoplasmafortsätze bereits so fest, daß er bloß resigniert sagt, er müsse sich über diese Erscheinung eines Urteils vorläufig enthalten.

ANMERKUNGEN

¹ Kapitel III, S. 53–100.

² l. c. S. 55 f.

³ M. Schultze, Allgemeines über die Structurelemente des Nervensystems, in: Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben, 1871, S. 108–136.

⁴ M. Schultze, Vorrede zu dem Werke von Deiters, 1865.

⁵ J. Gerlach, Mikroskopische Studien aus dem Gebiet der menschlichen Morphologie, Erlangen 1858.

⁶ Gerlach, Über die Structur der grauen Substanz des menschlichen Großhirns. Medic. Centralbl. 1872, S. 273.

⁷ Golgi, Über die feinere Anatomie der Centralorgane des Nervensystems. 1895, übersetzt von R. Teuscher, Jena 1894, S. 95 f.

⁸ La doctrine du neurone. Théorie et faits. Conférence Nobel faite à Stockholm le 11 Décembre 1906 par Camillo Golgi, S. 15 f.

⁹ S. 16.

¹⁰ Golgi, Über die feinere Anatomie der Centralorgane des Nervensystems, 1883–85. Übersetzung von R. Teuscher, Jena, 1894, S. 89.

¹¹ l. c. S. 93.

C. DIE BEGRÜNDUNG DER NEURONENLEHRE

1. Wilhelm His d. Ältere (1831–1904)

Wilhelm His, am 9. Juli 1831 in Basel geboren, ausgebildet hauptsächlich in Berlin, Würzburg, Bern, Wien und Paris als Schüler Johannes Müllers, Remaks, Virchows, wurde 1854 promoviert und 1857 als ordentlicher Professor der Anatomie und Physiologie nach Basel, 1872 als Ordinarius für Anatomie nach Leipzig berufen. Wir nennen als die wichtigsten seiner Arbeiten: *Crania Helvetica* in Zusammenarbeit mit Rüttimeyer (1865), Über die erste Anlage der Wirbeltiere (1868), Anatomie menschlicher Embryonen (1880), Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln (1886), Die Neuroblasten und ihre Entstehung im embryonalen Mark (1889), Histogenese und Zusammenhang der Nervelemente (1890) und andere.

His beschäftigte sich mit der Entwicklung des Nervensystems. Er sah, daß auf sehr frühen Entwicklungsstufen die Markplatte den Charakter eines einfach geschichteten Epithels hat. Zwischen den inneren Abschnitten der Epithelzellen liegen runde, zum großen Teil in Karyokinese begriffene Zellen, die Keimzellen (die späteren Neuroblasten). Die übrigen Epithelzellen wandeln sich durch einen inneren Umbildungsprozeß in Spongioblasten und in ein mit diesen verbundenes Markgerüst um: «Es scheiden sich innerhalb der einzelnen Zellen eine geformte, fadenförmig sich anordnende und eine durchsichtige weiche Substanz. Erstere wird zum Markgerüst, indem die Bestandteile benachbarter Zellen untereinander Verbindungen eingehen. An der Innenfläche bildet sich aus der geformten Substanz die als Netz sich anlegende innere Grenzhaut. Außen sammelt sich die Substanz zu einer dickeren Platte, dem Randschleier» (1).

Aus der Teilung von Keimzellen entstehen die Elemente, welche zu embryonalen Nervenzellen oder Neuroblasten werden. Nach His entstehen die «Neuroblasten» in der «innersten Schicht des Markrohres aus den hier vorhandenen Keimzellen, und von da aus gehen sie sekundär in äußere Schichten der Wand über» (2). Die Entstehung der Neuroblasten beschreibt er in folgender Weise: «Die Keimzellen strecken sich in die Länge, ihr Protoplasma zieht sich nach der einen Seite hin zu einem, anfangs kurzen, dann aber länger werdenden Fortsatz aus, dem Axencylinderfortsatz. Diese Umbildung geht mit Veränderungen in der Verteilung der Chromatinsubstanzen in Kern und Zellleib vor sich. Der reife Neuroblastenkern erscheint chromatinärmer als der Kern der Keim- und als derjenige der Übergangszellen. Während die Neuroblasten sich ausbilden, entwickelt sich in ihrem Innern eine fibrilläre Structur, welche in dem Ansatzkegel des Axencylinders am deutlichsten hervortritt» (3).

His unterscheidet folgende Reihenfolge von Formen:

1. Keimzellen von runder Form mit breitem Protoplasmamantel,
2. Keimzellen mit beginnender Zuspitzung und breitem Protoplasmamantel,
3. Übergangszellen von Birnenform, die sich nach auswärts in eine längere Faser fortsetzten,
4. Reife Neuroblasten mit blaßem Kern und langem Fortsatz (Achsenzylinderfortsatz). (Abb. 7, S. 84f.)

Das Wesen der Neuroblastenbildung besteht nach der obigen Darstellung zur Hauptsache darin, daß der ursprünglich breite Protoplasmamantel einer kugeligen oder ovalen Keimzelle nach einer bestimmten Seite hin ausströmt und sich zu einem langen Faden mit konischem Ansatzstück umbildet. Der zuerst sich bildende Faseranteil entsteht aus einem zuvor aufgespeicherten Protoplasmavorrat, während die spätere Längenzunahme nur auf Kosten von neu angesammeltem Material vor sich gehen kann.

Auf diesen Beobachtungen basierend, formulierte His seine Lehre (1886 bis 1889), welche in vollem Gegensatze zu der Anschauung von dem gegenseitigen Zusammenhang der verästelten Nervenzellen die Reizübertragung ohne Kontinuität der Substanz als das allgemeine Prinzip des Nervengewebes aufstellte.

In seiner Arbeit «Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln» (4) sagt er: «Als feststehendes Princip vertrete ich dabei den Satz: daß jede Nervenfaser aus einer einzigen Zelle als Ausläufer hervorgeht. Diese ist ihr genetisches, ihr nutritives und ihr functionelles Centrum, alle anderen Verbindungen der Faser sind entweder nur mittelbare, oder sie sind secundär entstanden.»

Alle Fortsätze der sich entwickelnden Nervenzellen, ihre Nervenfasern ebenso wie ihre Dendriten, wachsen frei aus dem rundlichen Neuroblastenkörper aus und bahnen sich ihren Weg, indem sie in vorhandene Lückenräume (sic), zwischen andere Gewebsbestandteile herein wachsen, um schließlich in den Endorganen mit einfachen oder geteilten Stümpfen auszulaufen und aufzuhören. Die a priori vorhandene Möglichkeit, daß Nervenfasern, welche in Epithelschichten eindringen, auch in das Innere von Zellen gelangen, ist nach His nicht erwiesen. Vielmehr zeigt die überwiegend große Zahl von Endvorrichtungen, daß die «Nervenfasern als solche frei auslaufen, wie z. B. die Endfibrillen im Hornhautepithel und in der Epidermis, die Endigungen in den Pacinischen Körperchen und in den Krauseschen Endkolben, die Geweihe der motorischen Endplatten usw.» (5).

Auch an die Grundeinrichtung der nervösen Zentralorgane hat His seine neue Idee herangetragen. Das Gerlachsche Nervennetz als Mittelglied zwischen Fasern und Zellen wurde abgelehnt, und die Struktur der zentralen grauen Substanz als filzigartiges dichtes Gewirr sich verflechtender und berührender

Zweige von Nervenzellausläufern gefunden, dem später so benannten «Neuropilem». Zum Unterschied von den langen Achsenfasern bilden die Dendriten, welche sich bereits in kurzem Abstand von der Ursprungszelle verästeln, den Zuleitungsbezirk, der auf benachbarte Zellenbezirke übergreift und sich mit ihnen zu größeren Gesamtbezirken kombinieren kann. His glaubt nicht an eine Verschmelzung der Nervenendigungen, sondern daß die graue Zwischen-substanz leitend sei. Er schreibt: «Von entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten sowie von der Betrachtung der peripheren Nervenenden ausgehend, war ich vor vier Jahren zum Schluß gelangt, daß die seit Gerlachs Arbeiten allgemein verbreitete Annahme von Nervennetzen in der grauen Substanz unhaltbar sei. Ähnlich hat sich nach mir auch Forel ausgesprochen. Die Ergebnisse der neueren histologischen Forschungen bestätigen diese Schlüsse: An Stelle des Nervennetzes tritt nunmehr ein Gewebe, das man vielleicht am ehesten als Nervenfilz (als Neuropilem) bezeichnen darf. Die graue Substanz enthält zwischen den Maschen ihres Stützgerüsts die sich verschränkenden Endstücke zahlloser Nervenfasern und Protoplasmaausläufer. Eingebettet sind dieselben in eine diffuse Zwischensubstanz und diese letztere muß das Vermögen besitzen, die Leitung zwischen den Endabschnitten der verschiedenen Fasersysteme zu vermitteln. Dabei ist vorauszusetzen, daß die Leitung stets den Bahnen geringsten Widerstandes folgen wird, und so erscheint es sehr wichtig, die specielle Organisation des Nervenfilzes in den einzelnen Districten des Centrums genau festzustellen. Manches Bedeutsame haben Cayal und Koelliker schon festgestellt, wie z. B. die Umschließung mancher Nervenzellen durch dichte Endbüschel von Fasern, eine Einrichtung, die besonders auffällig in den Faserkörben um die Purkinjéschen Zellen herum vorliegt. Solches Verhalten weist darauf hin, daß die Leitung nicht nur von Endstumpf zu Endstumpf überzuspringen vermag, sondern daß auch eine besondere Einwirkung von Nervenenden auf Zellenleiber in Betracht kommt» (6).

2. Auguste Forel (1848–1931)

Auguste Forel, geboren auf dem Landgut seiner Eltern «La Gracieuse» bei Morges am 1. September 1848, studierte in Zürich, Wien und Lausanne, promovierte 1872 in Zürich und wurde 1873 Assistenzarzt an der Kreisirrenanstalt bei Guggenhausen in München, wo er sich 1877 für Psychiatrie habilitierte. 1879 wurde er Professor des Faches in Zürich und Direktor der kantonalen Irrenanstalt Burghölzli. 1898 legte er seine Stellungen nieder, um zuerst in Chégny, dann in Yverne als Privatgelehrter zu leben, wo er am 27. Juli 1931 starb. Die ersten Verdienste erwarb sich Forel um die Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems. Schon als Student hatte er sich erfolgreich als Biologe betätigt, und seine berühmt gewordenen Ameisenstudien setzte er bis ins hohe Alter fort. Forel gehört zu den hervorragendsten Vertretern der Abstinenzbewegung, der Volksbildungsidee sowie des Völkerfriedens. Wir nennen als die wichtigsten seiner Arbeiten: Einige hirnanatomische Betrachtun-

gen und Ergebnisse, Zur Acusticus-Frage, Die sexuelle Frage, Das Gedächtnis und seine Abnormitäten, Les fourmies de la Suisse, Les formicides du Madagascar.

Auf ganz anderem Wege als His gelangte Forel zur Aufstellung der Neuronentheorie. Forel war ein begeisterter Schüler und Anhänger Guddens. Die Arbeiten der Guddenschen Schule (v. Gudden, Forel, Mayser, Ganser) hatten ergeben, daß bei der Durchschneidung resp. Ausreißung eines motorischen Nervs bei jungen Tieren, die Nervenzellen des sogenannten Ursprungskerns entweder sämtliche zugrunde gehen oder wenigstens atrophieren. «Ferner wurde von mir festgestellt, daß das Absterben der Zelle, nach Zerstörung der zugehörigen Faser, sowohl beim Erwachsenen als beim Neugeborenen stattfindet. Der Tod des Elementes hängt nur von dem Ort ab, wo die Faser durchtrennt wird. Bei Durchtrennung eines motorischen Nerven in seinem peripherischen Verlauf kommt es (bei Verhinderung der Sproßung der Axenzylinder des zentralen Stumpfes in die Bahn des peripheren durch Dislokation des letzteren) nur zu einem langsamen Siechtum und zu einer Verkleinerung der Zelle und der Fasern des zentralen Stumpfes. Bei Durchtrennung des gleichen Nervs an seiner Austrittsstelle aus der Gehirnbasis sterben sowohl die zentrale Wurzel als alle Ursprungszellen des sogenannten Kernes ab. (Guddensche Degeneration, zellulipetal.) Daß bei Zerstörung der Zelle die zugehörige Faser stets rasch zugrunde geht, ist selbstverständlich» (Wallersche, zellulifugale Degeneration) (7).

Dagegen hatte die Durchschneidung oder Ausreißung eines sensiblen Nerven nicht denselben Effekt. Mayser (8) konnte zeigen, daß «im Rückenmark eines erwachsenen Kaninchens, dem der Ischiadikus gleich nach der Geburt entfernt worden war, im Vorderhorn des Lendenmarks die großen Ganglienzellen mit allen ihren Fortsätzen zugrunde gegangen waren, daß aber im Hinterhorn die graue Substanz im ganzen, also das sogenannte Fasernetz, bedeutend verkleinert war, während die kleinen Nervenzellen ebenso dicht auf der andern Seite, der Zahl nach sogar nicht selten vermehrt erschienen». Daraus zog Forel den Schluß, daß die Verbindungen der sensiblen Nerven mit den zentral gelegenen Nervenzellen ganz andere sein müssen als die der motorischen Nerven.

«v. Gudden hatte zuerst den Nervus facialis aus dem Canalis Fallopieae beim neugeborenen Kaninchen ausgezogen und dadurch, entgegen allen früheren Beobachtungen, schon im Jahre 1868 eine Atrophie des Facialiskernes erzielt. Ebenso hatte er den Ischiadicus des Kaninchens ausgerissen. Erst später wurde das Gehirn mit dem atrophischen Facialis von Dr. Mayser geschnitten und zeigten sich alle Zellen des betreffenden Kernes verschwunden, resp. in winzige, kaum mehr sichtbare Schrumpfrésiduen umgewandelt. Auffallenderweise blieb v. Gudden im Glauben, es sei dies eine Eigentümlichkeit einzelner Nerven, während ich ihm wiederholt meine Überzeugung aussprach, es müsse

ein allgemeines Gesetz für alle motorischen Nerven sein, daß ihre zentralen Ursprungszellen zugrundegehen, wenn man sie beim Neugeborenen von der Hirnbasis abtrennt. (Abb. 5, S. 83.)

Im Jahre 1877 benutzte ich die Erlaubnis, die von Gudden mir während einesurlaubes erteilt hatte, junge Kaninchen nach Belieben zu operieren, um einen Plan, den ich ersonnen hatte, auszuführen, nämlich die Augenmuskelnerven von der Orbita aus auszuziehen, um ihre Kerne zur Atrophie zu bringen. Es gelang mir die Sache nach Enucleation des Auges viel leichter, als ich geglaubt hatte, und wir überraschten v. Gudden bei seiner Rückkehr mit jungen Kaninchen, deren Oculomotorius, Trochlearis und Abducens auf der einen Seite entfernt waren. Seither wurde die Operation in München oft wiederholt und v. Gudden überzeugte sich selbst von der allgemeinen Gültigkeit des eben angedeuteten Gesetzes» (9).

«Es ist aber klar, daß wir auf der andern Seite alle nicht dafür blind waren, daß das Verhältnis bei den sensiblen Nerven ein anderes ist, wie dies aus dem obigen Zitat der Arbeit Maysers klar genug hervorgeht. Aber wir waren so sehr von dem Katechismus des Fasernetzes imprägniert, daß wir uns davon nicht frei zu machen imstande waren. Wir suchten alle, wenn auch natürlich immer vergebens, nach nicht vorhandenen Anastomosen der Protoplasmafortsätze der Ganglienzellen und glaubten, daß die Einschaltung eines Fasernetzes zwischen die sensiblen Wurzelfasern und die kleinen Zellen der sensiblen Kerne die Atrophie der kleinen Zellen hindere, so unwahrscheinlich auch diese Ansicht klang» (10).

Auf dieser Stufe seiner Untersuchungen wurde Forel mit den Resultaten der Golgischen Methode bekannt. Die Angabe Golgis, daß die Protoplasmafortsätze frei endigen, konnte er ohne weiteres bestätigen, das von Golgi gesehene Netz dagegen konnte er nicht anerkennen. Auch faßte er bereits den Begriff des Netzes schärfer, als dies Golgi tat, und verstand eben darunter ein wirkliches Verschmelzen der Fasern. Die Faserverschmelzung stimmte nun auch nicht mit den Ergebnissen der Guddenschen Atrophiemethode überein. Denn es war für Forel nicht einzusehen, weshalb, wenn ein ununterbrochenes Netzwerk zwischen sensiblen Fasern und den Zellen der sensiblen Kerne besteht, letztere nicht auch atrophieren sollten, wenn das Netzwerk atrophiert. Forel kam so auf den Gedanken, daß hier bloß ein Kontakt zwischen Fasern und Zellen stattfindet, und damit war die Neuronentheorie gegeben. Er nahm nun an, daß jede Zelle einer Nervenfasers den Ursprung gebe und daß diese Nervenfasers mit einem Endbäumchen frei endige, das nur durch Kontakt auf die nächste Zelle einwirkt, von der wiederum eine Nervenfasers entspringt. Über die Bedeutung der Protoplasmafortsätze äußerte sich Forel nicht. «Erst die Arbeit Golgis, *Recherches sur l'histologie des centres nerveux* 1883, öffnete mir die Augen. Golgi wies überzeugend nach, daß die Protoplasmafortsätze der Ganglien-

zellen blind endigen. Somit war das von uns stets gewählte Fasernetz eben ein Wahn, und nun erklärte sich einfach die nicht Atrophie der kleinen Zellen der sensiblen Kerne durch das Fehlen eines faktischen Zusammenhanges mit der Faser. So kam ich dazu, eine Anschauung zu entwickeln, nach welcher keine Elemente des Zentralnervensystems Anastomosen untereinander eingehen, jede Nervenfasernur der verlängerte Fortsatz einer Ganglienzelle ist und ihre verzweigten Endigungen und Seitenäste nur durch Kontiguität Reize von der Zelle zu irgend einer andern Lokalität (andere Zelle usw.) übertragen oder umgekehrt» (11).

Ganz unabhängig und durch die Beobachtung des Wachstums der Wurzelfasern aus den Zellen der Vorderhörner und der Spinalganglien kam His (Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln, Oktober 1886) zu einer Anschauung, die mit der meinigen vollständig übereinstimmt» (12).

Forels Arbeit aus dem Jahre 1887 ist unabhängig von der ein Jahr früher datierten von His. Sie erschien vier Monate später, war aber zu gleicher Zeit mit der Hisschen in Druck gegeben worden.

3. Santiago Ramón y Cajal (1852–1934)

Santiago Ramón y Cajal, geboren am 1. Mai 1852 in Petilla (Aragon), studierte in Saragossa Medizin unter der Leitung seines Vaters, der Professor für Anatomie an der Medizinischen Fakultät dieser Stadt war. Diplomiert in Saragossa 1873, nahm er als Militärarzt an einer Expedition nach Cuba teil. Nach seiner Rückkehr wurde er Anatomie-Assistent an der Anatomischen Fakultät von Saragossa 1875, dann Hilfs-Professor an der gleichen Fakultät (1877). Er erhielt die Doktor-Promotion in Madrid im Jahre 1883 und wurde 1877 zum Professor für Histologie und pathologische Anatomie in Barcelona ernannt. Mit dem nämlichen Titel erhielt er 1892 eine Berufung an die Fakultät von Madrid. Cajal begann 1880 seine wissenschaftlichen Arbeiten zu publizieren; nachstehend seien die wichtigsten erwähnt: *Manual de Anatomía patológica general*, 1890, *Les nouvelles idées sur la fine anatomie des centres nerveux* 1894, *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* 1897–99, *Die Retina der Wirbeltiere* 1894. Eine Anzahl der spanischen Artikel von Cajal und seinen Schülern erschienen in der *Revista trimestral de Histología normal y patológica* (1888 u. f.). Die Fortsetzung davon erschien unter dem Titel *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid*.

Die Studien von Cajal über die Struktur der Gehirnrinde waren separat zusammengefaßt und deutsch übersetzt (*Studien über die Hirnrinde des Menschen*, übersetzt von J. Bresler, Leipzig 1900 bis 1903). Cajal wurde auch zum Doktor honoris causa in Medizin der Universität Cambridge, 1894, ernannt, 1896 von Würzburg und von der Clark University (Worcester) 1899 zum Doktor der Rechte. Er erhielt diverse Preise: le *Primio Rubio* 1897, *Prix Fauvelle* 1896, Preis von Moskau 1897, die Medaille Helmholtz 1905 und 1906 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin, mit Camillo Golgi zusammen.

Cajal begann sich 1886 mit der Methode Golgis zu befassen. Im Laufe von zwei Jahren brachte er es zur Meisterschaft darin, und von 1888 an folgten nun dichtgedrängt seine Arbeiten, in denen er nahezu das ganze Zentralnerven-

system nach allen Richtungen durchforschte und überall Bleibendes schuf. Cajal verdankt seine Erfolge der beharrlichen Verfolgung eines Grundgedankens, dem Eindringen in das minutiöseste Detail, wobei er aber nie allgemeine Gesichtspunkte aus dem Auge verliert. In Cajal ist stets nicht nur der Anatom lebendig, sondern auch der Neurologe und Physiologe. Es ist hier nicht der Ort, auf alle Entdeckungen Cajals einzugehen, wir werden im Laufe unserer Arbeit oft auf seine Werke zurückkommen müssen, aber wer den Zustand der feineren Anatomie des Zentralnervensystems vor Cajal nicht vor Augen hat, der kann seine Verdienste nicht würdigen, denn es ist unmöglich, alle Funde anzugeben, die sich an seinen Namen knüpfen.

Hier kann nur in Betracht gezogen werden, was sie für die allgemeine Erkenntnis der Beziehungen zwischen Nervenfasern und Nervenzellen bedeuteten. Es ist zunächst etwas Negatives. Cajal konnte sich nirgends von der Existenz des von Golgi geschilderten Netzwerkes überzeugen. Freilich faßte er den Begriff ganz scharf auf und trennte es vollkommen von dem Geflecht. Das Netz besteht aus einer Verschmelzung der einzelnen Nervenfäden, während beim Geflecht wohl die Nervenfäden sich allenthalben berühren können, ohne aber zu verschmelzen.

Cajal sah also nirgends die letzten Endigungen der einzelnen Fasern in ein Netzwerk übergehen, sondern er sah sie frei mit Endbäumchen endigen. Bezüglich der Protoplasmafortsätze stimmt er insofern mit Golgi überein, als er sie frei endigen ließ, und nicht wie Gerlach behauptete, sie seien mit dem Netzwerk, das aus den Nervenfasern gebildet wird, verbunden. Dagegen bekämpft er die Ansicht Golgis, daß sie nur nutritiven Funktionen dienen und weist durch zahlreiche Argumente nach, daß sie nervös-leitender Natur sein müssen. Über die Beziehungen zwischen den letzten Endigungen der Nervenfasern und dem Körper der Nervenzellen, die Golgi gar nicht beschrieben hatte, gelang es Cajal, in der Kleinhirnrinde Aufschlüsse zu gewinnen. Er beobachtete als erster die Korbfasern, die um die Purkinjéschen Zellen endigen, und es war ihm sofort klar, daß hier nicht eine vereinzelte Erscheinung, sondern eine wahrscheinlich sehr allgemein für das Zentralnervensystem geltende Tatsache entdeckt worden sei. Cajal sah dabei, daß die Korbfasern die Körper der Purkinjéschen Zellen nur umziehen, nie in sie eindringen. Daraus bildete er sich die Auffassung, daß die Beziehungen zwischen den letzten Endigungen der Nervenfasern und Nervenzellen nur die des Kontakts, nicht der Kontinuität seien. Naturgemäß mußte sich in seinem Geiste die Theorie der Neuronen bilden. Für ihn mußte die Zelle mit den Protoplasmafortsätzen und das Axon mit den Endbäumchen zu einer Einheit werden. (Abb. 6, S. 83.)

4. Wilhelm Waldeyer (1836–1921)

Hatten His auf Grund der Entwicklungsgeschichte des Nervensystems, Forel auf Grund von Degenerationsbefunden und Cajal auf Grund histologischer Beobachtungen die Gedanken der Neuronentheorie entwickelt, so hat ihr Waldeyer den Namen gegeben. In einem die neuen Ergebnisse der Anatomie des Zentralnervensystems referierenden Artikel gelangt er zu folgenden Schlußsätzen: «Das Nervensystem besteht aus zahlreichen untereinander anatomisch wie genetisch nicht zusammenhängenden Nerveneinheiten (Neuronen), jede Nerveneinheit setzt sich zusammen aus drei Stücken: der Nervenzelle, der Nervenfaser und dem Faserbäumchen (Endbäumchen)» (13). Wie man sieht, hat Waldeyer auf die Protoplasmafortsätze der Zelle, deren Bedeutung ihm noch nicht klar war, keine Rücksicht genommen. Er will auch das eventuelle Vorhandensein eines wirklichen Netzwerkes keineswegs vollständig in Abrede stellen: Existiere ein solches, so sei dadurch die Theorie nicht getroffen. Es sei dann nur anzunehmen, daß zwischen zwei Neuronen ein derartiges Netzwerk eingeschaltet ist.

ANMERKUNGEN

¹ W. His, Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark, Leipzig 1889, S. 360.

² l. c. S. 318.

³ l. c. S. 361.

⁴ Abhandlg. d. Kgl. Gesellsch. d. Wiss. XXII, Leipzig 1886, S. 513.

⁵ l. c. S. 511.

⁶ W. His, Histogenese und Zusammenhang der Nervelemente. Archiv f. Anat. u. Physiol., Supplement-Band 1890.

⁷ A. Forel, Über das Verhältnis der experimentellen Atrophie und Degenerationsmethode zur Anatomie und Histologie des Zentralnervensystems. Aus: Gesammelte Hirnanatomische Abhandlungen. München 1907, S. 208.

⁸ Experim. Beitrag zur Kenntnis des Baues des Kaninchenrückenmarks, Archiv für Psychiatrie, Bd. VII, 1877, S. 589.

⁹ A. Forel, Über das Verhältnis der experimentellen Atrophie und Degenerationsmethode zur Anatomie und Histologie des Zentralnervensystems. Aus: Gesammelte Hirnanatomische Abhandlungen. München 1907, S. 208.

¹⁰ l. c. S. 210.

¹¹ Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. Archiv für Psychiatrie, Bd. XVIII, 1887.

¹² A. Forel, l. c. S. 210.

¹³ W. Waldeyer, Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Zentralnervensystems. Dtsch. Med. Wschr. 1891, Nr. 44, S. 1213 u. f.

D. DIE GEGNER DER NEURONENLEHRE

1. Grundsätzliches

Von den verschiedenen Bedingungen, die, wie wir sehen werden, für den Fortbestand des Neuronbegriffes unter sich keineswegs gleichwertig sind, hat die Frage der freien Endigungen in der Diskussion immer die größte Rolle gespielt, auch wenn von autoritativer Seite vor der Überschätzung der Bedeutung dieses Punktes gewarnt wurde. Carl Weigert schrieb darüber (1): «Für die physiologisch so wichtige Frage nach der Übertragung der nervösen Erregungen von dem Gebiete der einen Zelle auf das einer anderen ist es zunächst ganz gleichgültig, ob bei diesen Übertragungen der Nervenstrom direkt von einem Axenzylinderbüschel auf die Verästelungen der Protoplasmafortsätze übergeht, oder ob er dabei einen kleinen Zwischenraum zu überspringen hat.» «Auch die so interessante Lehre von der Selbständigkeit der Neurone hat mit der Frage der freien Endigungen gar nichts zu tun. Das geht einfach daraus hervor, daß ja die Lehre von den Neuronen schon lange in der pathologischen Anatomie heimisch war. Die ganze Lehre von der typischen sekundären Degeneration beruht ja durchaus auf dem, was man jetzt Neuronenlehre nennt. Das System eines idioplastischen Zentrums mit seinem Territorium ist nun aber genau identisch mit einem Neuron. Ob dabei die Ausläufer zweier Neurone sich direkt berühren oder ob sie durch einen kleinen Zwischenraum voneinander getrennt sind, das mag ja ein kleines anatomisches Interesse haben, ein biologisches hat es nicht.» Wir werden später bei der Formulierung des heutigen Standpunktes auf diese Ausführungen zurückkommen, die keineswegs die Neuronenlehre erschüttern, sondern im Gegenteil unabhängig machen wollen von den Schwankungen in der Auffassung mikroskopisch-anatomischer Verhältnisse.

Die bestbegründeten Angriffe gegen die Neuronenlehre gehen aus von den Untersuchungen über die innere Struktur der Nervenzellen und Nervenfasern, die zu dem Ergebnisse kommen, daß als der funktionell wichtigste Bestandteil in beiden, als das elementarste und wesentlichste Gebilde im Nervensystem überhaupt, die Fibrille, die fibrilläre Substanz zu gelten habe.

Wiederum waren es Fortschritte in der Methode und in der Färbetechnik, welche die Umwandlung der Anschauungen herbeiführten. Nachdem das Silberimprägnierungsverfahren dank seinen färbetechnischen Erfolgen lange

Zeit das Studium der äußeren Zellformen und der Verteilung der Zellen in den verschiedenen Abschnitten des Nervensystems in den Vordergrund des Interesses gerückt hatte, gab eine immer feinere Ausbildung neuer und andersartiger Methoden die Möglichkeit, über die innere Struktur des Zelleibes und seiner Fortsätze vertiefte Einsicht zu gewinnen.

Als diesen Zwecken hauptsächlich dienende Methoden sind zu nennen das Nisslsche Verfahren, die Ehrlichsche vitale Methylenblaufärbung sowie die verschiedenen Methoden der Vergoldung, die nicht wegen ihrer Verbreitung und vielfachen Anwendung wie die erstgenannten, sondern wegen der von einem Forscher, nämlich von Apáthy, damit erzielten Ergebnisse besondere Erwähnung verdienen, endlich die Bethesche und die Methode Donaggios für die Fibrillenfärbung.

Die alten Angaben von Remak (1838), Max Schultze (1871) und anderen über den fibrillären Bau der Ganglienzellen waren längere Zeit, wenn sie auch in der Literatur immer weiter zitiert wurden, ohne wesentlichen Einfluß auf die allgemeinen Vorstellungen über die Anatomie der Nervenzellen gewesen. Seit dem Auftreten von Franz Nissl (1860–1919) und der Verallgemeinerung seiner Methode lag das Hauptinteresse bei den mit seinem Verfahren darstellbaren, mit basischen Anilinfarbstoffen sich tingierenden Zellbestandteilen. Nissl selbst war der Ansicht, daß die chromatischen Bestandteile nicht das funktionell Wesentliche an den Zellen seien und trat für den leitenden Charakter der ungefärbt bleibenden Zellteile ein, bis der bindende Nachweis des fibrillären Baues derselben geführt war. Eingehende Mitteilungen über die Fibrillenverhältnisse auf Grund der neueren Färbungsmethode machte schon 1891–1893 Johannes Dogiel (1830–1905), Mitteilungen, die aber wohl, weil sie sich nur auf Befunde an der Retina stützten, einer Verallgemeinerung nicht für fähig gehalten wurden. Seine Angaben decken sich vielfach mit den später zu erwähnenden von Apáthy und Bethe. Er nimmt an, daß eine Fibrille nacheinander Bestandteil mehrerer Ganglienzellen sein kann und daß die Protoplasmafortsätze der Nervenzellen der Netzhaut sich untereinander vermengen und Nervenetze bilden. Er muß zugeben, daß überall, wo die Dendriten ein Nervenetz bilden, ein gegenseitiger Austausch zwischen den Fibrillen vorkommt, so daß die Nervelemente «nicht als vollständig isolierte, miteinander unverbundene Individuen (Neurone nach Waldeyer) betrachtet werden dürfen» (2).

2. Stephan von Apáthy (1863–1922)

Stephan von Apáthy, geboren am 24. Januar 1863 in Budapest, studierte daselbst und promovierte 1885. Er war 1883–1884 Assistent der pathologischen Histologie bei Scheuthauer in Budapest, 1885–1886 Assistent am Zoologischen Institut bei Margo daselbst. Er wurde 1890 Professor der

Zoologie und Vergleichenden Anatomie in Koloszwär, später in Szeged. Seine zahlreichen Arbeiten betreffen hauptsächlich die Histologie und Vergleichende Anatomie des Nervensystems. Er starb am 27. September 1922. Wir nennen als die wichtigsten seiner Arbeiten: Das leitende Element des Nervensystems und seine topographischen Beziehungen zu den Zellen, 1887; Über Neurofibrillen und über ihre nervös leitende Natur, 1898; Bemerkungen zu den Ergebnissen Ramón y Cajals, 1907.

Über Apáthys Veröffentlichungen hat ein eigener Unstern gewaltet. Während seine ersten, mit Zeichnungen belegten Mitteilungen über den fibrillären Bau von peripheren Nerven und Ganglienzellen 10–11 Jahre vor der Formulierung der Neuronenlehre zurückreichen, wurde erst 1897 durch Bethe die allgemeine Aufmerksamkeit auf seine Arbeiten gelenkt.

Verschiedenes hat zusammengewirkt, um Apáthy so lange Zeit in der von ihm nicht ohne Bitterkeit empfundenen Position des Totgeschwiegenen zu halten. Einmal die Tatsache, daß seine Arbeiten zuerst nur die Wirbellosen betrafen, und dann der vollkommene und anscheinend unversöhnliche Widerspruch, in dem seine Anschauungen zu den herrschenden Vorstellungen zur Zeit des Erscheinens seiner früheren Mitteilungen standen. Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen der Entwicklung der Apáthyschen Anschauungen nachzugehen, er selbst hat 1898 auf dem Internationalen Zoologenkongreß in Cambridge eine apologetisch gehaltene Zusammenfassung seiner Resultate gegeben, an die wir uns hier in erster Linie halten wollen (3).

Apáthy hat zum erstenmal die Neurofibrillen, die M. Schultze, Dogiel und andere gesehen und beschrieben hatten, ihren Zeitgenossen aber nicht so deutlich machen konnten, daß sich dagegen kein Widerspruch erhob, derartig isoliert und gefärbt und abgebildet, daß wohl jeder Zweifel an ihrer Existenz verstummen mußte (4).

Die Neurofibrillen zerfallen wieder in Elementarfibrillen. Apáthy glaubt, diese zunächst an Wirbellosen gewonnenen Anschauungen nach den an einzelnen Wirbeltieren konstatierten Übereinstimmungen verallgemeinern zu dürfen. Er sagt: «Der wesentlichste spezifische Bestandteil der Nerven und des Nervösen überhaupt sind die Neurofibrillen. Diese verlaufen als sowohl optisch wie auch mechanisch isolierbare Einheiten in der betreffenden Nervenbahn, überall ununterbrochen bis zum peripherischen Ende der Bahn, insofern diese nicht auch peripherisch geschlossen ist. Im entwickelten Organismus ist nämlich im Zentrum nirgend ein Anfang der Neurofibrillen zu konstatieren. Sie gehen entweder unmittelbar in das von mir so genannte Elementargitter über, oder sie passieren erst eine Ganglienzelle, gelegentlich mehrere und die Maschen des Elementargitters werden nicht durch Kreuzung, sondern durch eine Verschmelzung an den Knotenpunkten, durch ein Übergehen der Fibrillen ineinander gebildet. In dieser Hinsicht ist das System der leitenden Bahnen mit dem Blutgefäß-System zu vergleichen. Ebenso wie die Arterien und Venen im entwickelten Organismus in der Regel nirgends endigen, sondern durch das Kapillarnetz ineinander übergehen, gehen die in verschiedener Richtung

leitenden Bahnen durch das Elementargitter ohne Unterbrechung ineinander über» (5).

Die Achsenzylinder bestehen nach Apáthy aus einer Anzahl von gesondert und ununterbrochen verlaufenden Neurofibrillen, welche in eine weiche Interfibrillärsubstanz eingebettet sind. Die Neurofibrillen zeigen verschiedene Dicke, je nachdem, ob mehr oder weniger Elementarfibrillen in ihnen vereinigt sind. Motorische und sensorische Fasern sind zu unterscheiden.

Die Neurofibrillen der motorischen Nervenfasern bestehen aus einer starken Fibrille, die sich im Muskel verzweigt und im Zentralorgan direkt in eine Zelle zu verfolgen ist; die sensorischen enthalten immer sehr viel dünnere Fibrillen, die von den Sinneszellen kommend sich zu Bündeln sammeln. Im Zentralnervensystem gehen diese sensorischen Schläuche in das genannte diffuse Elementargitter über, aus dem sich dann wieder stärkere Fibrillen sammeln, die in Zellen eintreten.

Apáthy sagt (6): «Neurofibrillen dringen in das Somatoplasma der Ganglienzellen ein und ebenso viele Elementarfibrillen, wie in den eintretenden Neurofibrillen enthalten sind, verlassen sie wieder durch die heraustretenden Neurofibrillen, nachdem sie sich (bei den Wirbeltieren bloß ein Teil von ihnen) im Zellkörper zu einem leitenden Geflechte oder Gitter ausgebreitet haben, in welchem ihre Umgruppierung erfolgt. Eine Endigung oder ein Anfang der Neurofibrillen findet in der Ganglienzelle nicht statt, irgendwelche Verbindung der Neurofibrillen mit dem Zellkern ist auch nicht vorhanden. Diese bei vielen Formen von Ganglienzellen nachgewiesene Tatsache könnte man als allgemeines Gesetz auch so formulieren: Der ununterbrochene Verlauf der zu mehr oder weniger starken Neurofibrillen vereinigten Elementarfibrillen geht in der Regel durch eine oder mehrere Ganglienzellen, in denen sie zeitweilig auseinanderweichen und in deren Somatoplasma sie ein leitendes Geflecht oder Gitter bilden. Bei den Wirbeltieren durchweben die Neurofibrillen, ebenso wie bei *Lumbricus*, den ganzen Zellkörper. Während aber bei *Lumbricus* in der Regel sämtliche Neurofibrillen, die durch die Ganglienzelle ziehen, an der Bildung des Neurofibrillengitters teilnehmen, gehen bei den Wirbeltieren viele Neurofibrillen, und zwar die stärksten, also auch die auffälligsten, sogar zum Teil ohne Verästelung von einem Fortsatz in den anderen durch.»

Bei Hirudineen besteht in bestimmten Ganglienzellen ein doppeltes Gitter im Innern der Zelle, beide stehen miteinander in Verbindung. Aus seinen Untersuchungen leitet Apáthy folgenden allgemeinen Satz ab: «In was für physiologische Beziehungen auch Neurofibrillen mit was für Zellen immer treten, so geschieht dies demnach bei Hirudineen und bei *Lumbricus* und, soweit ich nach meinen bisherigen Erfahrungen urteilen kann, wahrscheinlich bei allen Tieren in der Weise, daß die Neurofibrille erstens in die Zelle eindringt und zweitens sich dort verästelt. Die Fibrillenäste endigen aber nie in der Zelle, auch treten

sie mit dem Kern in keinerlei unmittelbare Verbindung, wohl umgeben sie ihn jedoch in gewissen Typen der Neurofibrillenordnung mit einem mehr oder weniger engen Gitter. Extrazellulär gehen die Neurofibrillenäste schließlich ebenfalls in ein Gitter, Elementargitter, über, so daß auch extrazellulär keine Nervenendigung nachweisbar ist» (7).

Apáthy stellt in derselben Arbeit noch einmal alle Gründe zusammen, die für die leitende Natur der Neurofibrillen sprechen.

Vom Standpunkt unserer speziellen Fragestellung aus ist also das Wesentliche an Apáthys Lehre: Die nervöse Substanz besitzt in der ganzen Ausdehnung des Nervensystems volle Kontinuität. Die leitenden Elemente sind die Elementarfibrillen, die stellenweise zu Neurofibrillen zusammentreten, die lange Bahnen bilden, die Ganglienzellen unter Bildung eines oder mehrerer Innengitter durchsetzen, in ihnen Umlagerungen erfahren und außerhalb der Ganglienzellen in der grauen Substanz nicht ein Geflecht (Neuropilem nach His), sondern ein diffuses Elementargitter mit geschlossenen Maschen bilden. Eine eigentliche Endigung von Fibrillen findet nirgends statt, auch nicht in den peripheren Endorganen. Die Übereinstimmung mit Max Schultzes Hypothese, daß die Neurofibrillen in ununterbrochenem Verlauf von den Sinneszellen der Peripherie durch die Zentren hindurch bis zu den Muskeln ziehen, ist frappant. Nach Apáthy aber sind an zwei Stellen Netzwerke eingeschaltet, an welchen die von verschiedenen Gegenden stammenden Fibrillen miteinander anastomosieren, wo die von verschiedenen Gegenden eintreffenden Reize also miteinander zusammenfließen können. Das geschieht im Elementargitter (Neuropil), dem Sammelpunkte aller sensiblen Fasern, und in den Ganglienzellen, wohin die bereits gemischten Impulse eintreten, um, nach dem Durchgang des inneren Netzes, durch eine einzige motorische Fibrille die Ganglienzelle wieder zu verlassen und direkt dem Muskel zugeführt zu werden. Der Nachweis der Beziehungen zwischen einer ins Zentrum eintretenden sensiblen Faser und der aus der motorischen Ganglienzelle austretenden ist Apáthy bei Wirbeltieren nicht gelungen.

3. Albrecht Bethe (geb. 1872)

Albrecht Bethe, zu Stettin am 25. April 1872 geboren, studierte in Freiburg i. B., München, Berlin und Straßburg und promovierte 1895 in München zum Dr. phil., 1898 in Straßburg zum Dr. med. Er wirkte von 1896 bis 1911 als Assistent am Straßburger Physiologischen Institut, habilitierte sich 1899 für Physiologie und übernahm 1911 die Lehrkanzel für dieses Fach in Kiel, 1915 in Frankfurt am Main. Er publizierte unter anderm: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903; Eine neue Methode der Methylenblaufixation, Anat. Anz. Bd. 12, 1896; Die Beweise für die leitende Funktion der Neurofibrillen, 1916. Er war Mitherausgeber von «Pflügers Archiv» und des «Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie», Berlin 1925; letzte Monographie: Allgemeine Physiologie, Berlin 1952.

Der erste, der mit eigener Methode die Neurofibrillen in den Ganglienzellen der Wirbeltiere in ausgezeichneten Präparaten darstellte und abbildete, war Bethe (8). Er hat mit seiner besonderen Methode, welche die chemischen Farbstoffaffinitäten der Ganglienzellen umkehrt und die im Nissl-Bilde ungefärbten Substanzen für basische Anilinfarbstoffe empfänglich macht, den Nachweis der Fibrillen auf Ganglienzellen und periphere Nerven verschiedener Wirbeltiere sowie des Menschen ausgedehnt. (Abb. 11, S. 87.)

In den Achsenzylindern finden sich die Fibrillen als längshin verlaufende, glatt konturierte isolierte Fäserchen ohne Querverbindungen überall. «Man nimmt an solchen Präparaten wahr, daß die Fibrillen durchaus individuell nebeneinander verlaufen, nie Verbindungen innerhalb des Achsenzylinders, solange er ungeteilt ist, untereinander eingehen und nie enden, außer an den Stellen wo sie, vom Messer durchtrennt, ein künstliches Ende zeigen. Es handelt sich also, wie bei den Evertibraten, um wirkliche Fibrillenindividuen» (9).

Nach Durchschneidung fallen die Fibrillen einer bei verschiedenen Tierklassen verschieden rasch eintretenden Degeneration anheim. Während sich Bethe in seinen ersten Veröffentlichungen über den leitenden Charakter der Fibrillen noch mit einer gewissen Reserve aussprach (1896–97), hat er später in Gemeinschaft mit Johann Georg Mönckeberg (1877–1925) Untersuchungen angestellt, aus denen mit Sicherheit folgt, «daß die Perifibrillärschicht an den Ranvierschen Einschnürungen eine Unterbrechung erfährt, daß sie ebenso wie Markscheide und Schwannsche Scheide nicht von einem Segment auf das andere übergeht, daß einzig und allein die Primitivfibrillen die Kontinuität vom Centrum zur Peripherie erhalten. Dieser Befund scheint nur ein stringenter Beweis dafür zu sein, daß die Primitivfibrillen das leitende Element im Nervensystem sind» (10).

In den Ganglienzellen ist der Nachweis der Fibrillen nicht gleichmäßig leicht; er ist um so schwerer, je kleiner die Zelle ist. In Zellen, die einen im Nissl-Bilde einfachen Bau zeigen, lassen sich die Fibrillen von einem Fortsatze in den anderen verfolgen, in allen Zellarten findet man glatt durchgehende Fibrillen, die nach Bethe bei den Wirbeltieren im Innern der Zelle keine Netze bilden. «Das wichtigste Resultat, das die Untersuchung des Fibrillenverlaufs in den Ganglienzellen der Wirbeltiere ergeben hat, ist wohl das, daß die Fibrillen bei den meisten Zellarten glatt durch den Zellkörper hindurch laufen, ohne im Inneren miteinander Verbindungen einzugehen, wie dies bei Wirbellosen in so auffallender Weise geschieht» (11). Es gehen auch Fibrillen von einem Seitenast der Protoplasmafortsätze zu einem anderen, ohne überhaupt den Zelleib zu berühren. Dieser Übergang der Fibrillen von Fortsatz zu Fortsatz spricht nach Bethe gegen die Annahme der ausschließlich zellulipetalen Leitung in den Dendriten. Mit dem Zellkern treten die Fibrillen, wie auch Dogiel angab, in keinerlei Verbindung. (Abb. 11, S. 87.)

Die Anordnung der sich nicht teilenden und nicht miteinander verschmelzenden Fibrillen im Innern der Zellen führt Bethe dazu, die von Max Schultze ausgesprochenen Vorstellungen von dem Wesen der Ganglienzellen als Umlagerungsstätten der Fibrillen sich ganz zu eigen zu machen.

Die bei Wirbellosen demonstrierbaren Zellinnengitter leugnet Bethe, wie erwähnt, für die Wirbeltiere. Freie Faserenden existieren nicht, nirgends sieht man das Ende einer Fibrille, außer da, wo das Präparat aufhört. Der Zusammenhang aber zwischen sensiblen und motorischen Fibrillen resp. zwischen Endigungen der Nervenfasern und Nervenzellen konnte von Bethe nicht dargestellt werden. Den theoretisch zu verlangenden Eintritt von Fibrillen aus dem Achsenzylinder in den Zellkörper durch die Protoplasmafortsätze hindurch konnte er nicht sehen. Nun war für Bethe die Annahme einer Vermischung von Impulsen eine unbedingte Denknotwendigkeit. Er hatte die Überzeugung von der isolierten Leitfähigkeit der Neurofibrillen. In den Ganglienzellen sah er dieselben keine Verbindungen miteinander eingehen, er mußte daher außerhalb der Ganglienzellen eine solche suchen. Da gelang ihm die Darstellung der von ihm so genannten Golgi-Netze. Das Netzwerk beginnt schon außerhalb der Ganglienzellen und setzt sich an ihnen direkt an. Bethe sah Neurofibrillen in die Maschen dieses Netzwerkes eintreten. Er sagt: «... Es wird repräsentiert durch die pericellulären Netze, welche ich mit dem Namen Golginetze belegt habe. Zuerst wurden diese Netze von Golgi gesehen, aber nur beiläufig erwähnt. Später (1898) hat er sie an Hand von Präparaten, die nach seiner Methode dargestellt waren, genauer beschrieben und abgebildet. Es sind Netze mit polygonalen Maschen, welche sich über die ganze Oberfläche des Ganglienzellleibes und der Protoplasmafortsätze ausbreiten. Sie legen sich der Oberfläche ganz dicht an und hüllen so die ganze Zelle in einen eng anliegenden Mantel. Wegen einer gewissen, wenn auch ziemlich entfernten Ähnlichkeit mit den Netzen, die das Keratingerüst der Markscheiden ausmachen, hielt Golgi dieselben für gleichartig und bezeichnete sie daher als Neurokeratinhülle der Ganglienzellen. In der Tat ist diese Ähnlichkeit eine ganz äußerliche, denn die Haupteigentümlichkeit des Neurokeratins, die Unverdaulichkeit, besitzen diese Netze nicht, wie man sich leicht an Verdauungspräparaten überzeugen kann» (12).

An seinen Molybdänpräparaten, sagt Bethe, «sieht man die Golginetze mit einer Schärfe, wie wohl bei keiner anderen Methode. Sie finden sich auf der Oberfläche aller Ganglienzellen des Zentralnervensystems, an manchen Stellen dehnen sie sich aber von hier aus durch die ganze graue Substanz mehr oder weniger diffus aus, so in der Großhirnrinde, im Kleinhirn, im Ammonshorn und in der Substantia gelatinosa» (13). «Daß es sich in den Golginetzen um eine spezifische Bildung handelt, welche nur außerhalb der Ganglienzellen vorkommt, darüber kann gar kein Zweifel bestehen.» (Abb. 13, S. 88.)

Bethe sah Neurofibrillen in die Maschen dieses Netzwerkes eintreten. «In den dünnen Nervenfasern habe ich Neurofibrillen höchstens andeutungsweise gesehen, aber man wird nach allem annehmen müssen, daß auch in den Zweigen Fibrillen enthalten sind, wenn es so in den Stämmen ist. Wo bleiben nun die Fibrillen, wenn die Nervenfasern in die Golginetze übergehen? Nach meiner Überzeugung gehen sie in die Netze über, um hier, umhüllt von einer besonderen Substanz, die in der Regel gefärbt wird, sich untereinander zu mischen, sich zu teilen und ein Gitter zu bilden ...

Wo aber bleiben die Fibrillen weiter? Auch hierauf brauche ich nicht mit einer Hypothese zu antworten, denn ich habe einige positive Beobachtungen machen können. Wie schon erwähnt, wird die Zahl der Neurofibrillen, welche in einem Protoplasmafortsatz enthalten sind, immer geringer, je mehr er sich seinen Enden nähert. Sie verschwinden, ohne daß man sie heraustreten sähe. Bei genauer Betrachtung kann man beobachten, wie Fibrillen aus dem Hauptverlauf der Fibrillen austreten und senkrecht der Oberfläche des Dendriten zulaufen. In anderen Präparaten, in denen Golginetz und Fibrillen gleichzeitig gefärbt waren, habe ich nun beobachten können, daß diese Fibrillen dort die Oberfläche erreichen, wo ein Knotenpunkt des Golginetzes vorhanden ist. Ich ziehe den Schluß, daß die Fibrillen hier die Zellen verlassen und in das Golginetz eintreten, um in ihm weiterzuziehen, oder daß umgekehrt Fibrillen des Netzes hier in die umschlossene Zelle übertreten» (14).

Es ist begreiflich, daß Bethe hier die so lange gesuchten Verbindungen zwischen sensiblen Fasern und Ganglienzellen zu erblicken glaubte und daß er hier auch die Mischung der Impulse, die ihm in der Ganglienzelle unmöglich dünkte, zustande kommen ließ. «Nach dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse werden wir in den Golginetzen das Zwischenglied zwischen Ganglienzellen (resp. Protoplasmafortsätzen) und fremden Nervenfasern erblicken» (15).

Nach alledem gilt ihm der histologische Begriff des Neurons nicht mehr als haltbar; wenn er den Namen beibehält, so soll das nur eine Bezeichnung sein für das, was mit einer Ganglienzelle in leicht sichtbarem Zusammenhange steht. In physiologischer Beziehung führt ihn die Verallgemeinerung eines Experimentes an *Carcinus maenas* dazu, die Ganglienzellen als unwesentlich für den Ablauf der nervösen Vorgänge anzusehen. Das Wesentliche daran ist, daß es Bethe gelang, das Neuropilem einer Antenne im Zusammenhang mit dem betreffenden Nerven vollkommen zu isolieren und aller Ganglienzellen zu berauben. Während nach Durchschneidung des Antennennerves vollkommene Lähmung der Antenne eintritt, bleiben bei obigem Verfahren die Bewegungen der Antenne, der Tonus und die Reflexerregbarkeit, tagelang erhalten (16). Bethe folgert daraus, daß die Ganglienzellen für das Zustandekommen der Reflexe nicht notwendig seien.

Die Bethesche Auffassung vom Bau des Nervensystems geht also etwa dahin, daß dasselbe aus langen leitenden, aus Fibrillen zusammengesetzten Bahnen und aus Anhäufungen von fibrillärer Substanz in Gestalt des Elementargitters (Golgi-Netz) besteht. In das Elementargitter gehen Fibrillen ein, und aus demselben entspringen ebenso neue Fibrillen ohne Kontinuitätsunterbrechung. Die in den Anhäufungen der fibrillären Substanz, also z. B. im Vorderhorn, im Rindengrau usw., gelegenen Ganglienzellen haben mit der spezifischen Funktion dieser Örtlichkeiten nichts zu tun. Ihre Anwesenheit ist nur insofern notwendig, als sie der Ernährung des Elementargitters vorstehen, das in bestimmter Weise ihnen räumlich zugeteilt ist. Den trophischen Einfluß erfahren die Fibrillen beim Durchgang der Ganglienzellen. Die Entbehrlichkeit der Ganglienzellen ist also für diese Anschauungsweise abhängig von dem größeren oder geringeren Grade, in welchem sie Sammelpunkt der funktionell wesentlichen Substanz, der Fibrillen, sind.

Von Apáthy unterscheidet sich Bethe hauptsächlich darin, daß er das Zellinnengitter bei Wirbeltieren nicht anerkennt und daß er die Ganglienzellen als unwesentlich für den Ablauf der nervösen Erregungsvorgänge ansieht.

ANMERKUNGEN

- ¹ C. Weigert, Merkel-Bonnets Ergebnisse, Bd. V, S. 3f.
- ² Dogiel, Über die nervösen Elemente in der Retina des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38, 1891; Bd. 41, S. 62, 1893.
- ³ Apáthy, Über Neurofibrillen. Extracted from the intern. Congress of zoology. Cambridge 1898. — Da es uns leider nicht möglich war, die ursprünglich englische Abhandlung zu bekommen, beziehen wir uns auf die deutsche Übersetzung von A. Hoche in «Die Neuronenlehre und ihre Gegner», Berlin 1899.
- ⁴ Apáthy, Das leitende Element des Nervensystems und seine topographischen Beziehungen zu den Zellen. Mitt. a. d. zool. Station zu Neapel. 12. Bd., 1897, S. 495f.
- ⁵ Hoche, 1899, S. 18f.
- ⁶ l. c. S. 20.
- ⁷ l. c. S. 21.
- ⁸ Über die Primitivfibrillen in den Ganglienzellen vom Menschen und anderen Wirbeltieren, 1897.
- ⁹ Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 48.
- ¹⁰ Mönckeberg, G., und Bethe, A., Die Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Wirbeltiere unter hauptsächlichster Berücksichtigung des Verhaltens der Primitivfibrillen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 54, 1899, S. 135f.
- ¹¹ Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, S. 56.
- ¹² l. c. S. 65.
- ¹³ l. c. S. 69 und 70.
- ¹⁴ l. c. S. 74f.
- ¹⁵ l. c. S. 75.
- ¹⁶ A. Bethe, Das Nervensystem von Carcinus Maenas, Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 50, 1897, und Bd. 51, 1898.

E. DER KAMPF UM DIE NEURONENTHEORIE

1. Die endgültige Formulierung

Während Apáthy und Bethe, sich auf die neuen Färbemethoden stützend, die alten Anschauungen von Max Schultze (fibrillärer Bau des Nervensystems), Joseph Gerlach (Netzwerk von Dendriten ausgehend, aus dem später wieder Nervenfasern entspringen sollten) und Golgi (Kontinuität des Nervensystems, garantiert durch sein «réseau diffus») in den Vordergrund gerückt haben, gelang es anderen Forschern, durch die gleichen Färbemethoden neue Beweise für die Neuronentheorie zu gewinnen und eine endgültige Formulierung derselben herbeizuführen.

Cajal sagt in seiner apologetisch gehaltenen Nobelvorlesung (1906): «Les cellules nerveuses sont des individualités morphologiques, des neurones, suivant le mot consacré par l'autorité du prof. Waldeyer. Nos observations avec la méthode de Golgi que nous appliquâmes d'abord dans le cervelet, ensuite dans la moelle épinière, le cerveau, le bulbe olfactif, le lobe optique, la rétine etc. des embryons et des jeunes animaux, révélèrent, à mon avis, la disposition terminale des fibres nerveuses. Celles-ci en se ramifiant à plusieurs reprises, se portent constamment vers le corps neuronal ou vers les expansions protoplasmiques autour desquels prennent naissance des plexus ou des nids nerveux très serrés et fort riches. Les corbeilles péricellulaires et les plexus grimpants et d'autres dispositions morphologiques dont la forme varie selon les centres nerveux que l'on étudie, attestent que les éléments nerveux possèdent des relations réciproques de contiguïté et non de continuité, et que ces rapports de contact plus ou moins intime s'établissent toujours, non entre les arborisations nerveuses seules, mais entre ces ramifications d'une part et le corps et les prolongements protoplasmiques d'autre part. Un ciment granuleux ou substance conductrice particulière servirait à relier très intimement les surfaces neuronales en contact.

Ces faits reconnus dans tous les centres nerveux à l'aide de deux méthodes très différentes (celle de Golgi et celle d'Ehrlich) impliquent trois postulats physiologiques:

1. Puisque la nature, afin d'assurer et d'amplifier les contacts, a créé des systèmes compliqués de ramifications péricellulaires (systèmes qui deviendraient incompréhensibles dans l'hypothèse de la continuité), il faut admettre

que les courants nerveux se transmettent d'un élément à l'autre en vertu d'une sorte d'induction ou d'influence à distance.

2. Il faut aussi supposer que les corps cellulaires et les prolongements dendritiques sont, de même que les cylindres-axes, des appareils de conduction puisqu'ils représentent des anneaux intermédiaires entre les fibres nerveuses afférentes et les axons mentionnés. C'est que nous-même avons confirmé, tout récemment, en démontrant à l'aide des méthodes neurofibrillaires, une parfaite concordance structurale entre les dendrites et le prolongement cylindre-axile.

3. L'examen de la marche des impulsions nerveuses dans les organes sensoriels tels que la rétina, le bulbe olfactif, les ganglions sensitifs et la moelle épinière etc. prouve, non seulement que les expansions protoplasmiques jouent un rôle conducteur, mais encore que le mouvement nerveux est dans ces prolongements cellulipète ou axipète, tandis qu'il est cellulifuge dans les axons. Cette formule dite de la polarisation dynamique des neurones, créée il y a longtemps par van Gehuchten, n'est pas en contradiction avec les nouvelles recherches sur la constitution du protoplasma nerveux. Nous verrons en effet que la charpente neurofibrillaire constitue un réticulum continu depuis les dendrites et le corps cellulaire jusqu'à l'axon et sa terminaison périphérique.»

Cajal konnte in den verschiedensten Zentren des Nervensystems sowohl mit der Golgischen als auch mit der Ehrlichschen Methode beobachten, daß zwischen den feinsten Aufsplitterungen des Endbäumchens des Axons und dem Körper und Dendriten der Nervenzelle Kontaktbeziehungen bestehen, aber keine Kontinuität der Neurofibrillen vorhanden ist. Aus seinen Beobachtungen folgt, daß nicht nur das Axon leitende Eigenschaften besitzt, sondern auch die Dendriten eine solche besitzen müssen. In der Tat kann man mit den neurofibrillären Färbemethoden eine weitgehende histologische Übereinstimmung zwischen Achsenzylinder und Dendriten feststellen.

Eine andere wichtige Mitteilung, die er auf Grund seiner Untersuchungen an den Sinnesorganen machen konnte, war, daß die Dendriten nicht nur leitenden Charakter besitzen, sondern daß sie zellulipetal und die Achsenzylinder zellulifugal leiten müssen. Diese Beobachtungen führen ihn zur Annahme der Theorie der dynamischen Polarisation von van Gehuchten.

Cajal bringt zur Unterstützung seiner These histologische, genetische und physiologische Beweise. Wir wollen, der Übersichtlichkeit halber, die verschiedenen Gebiete einzeln betrachten.

2. Die histologische Streitfrage

a) *Die Verbindungsweise der Nervenzellen durch Nervenendfüße*

Hans Held, geb. 1866

Hans Held, geboren am 8. August 1866 in Neukloster in Mecklenburg, studierte in Rostock und Leipzig, promovierte 1891 und arbeitete am Anatomischen Institut in Leipzig. Er habilitierte sich hier 1893 und übernahm 1917 die Leipziger Lehrkanzlei für Anatomie. Held, der sich besonders mit dem Studium der Entwicklungsgeschichte und der mikroskopischen Anatomie befaßte, publizierte unter anderm: «Der Bau der Neuroglia» (1903), «Entwicklung des Nervengewebes der Wirbeltiere» (1909), «Die Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium» (1929).

Golgi hatte entdeckt, daß die Protoplasmafortsätze oder Dendriten zum Unterschied von den glattrandigen Nervenfasern oder Neuriten, einen eigentümlichen Spitzenbesatz aus zahlreichen kleinen zugespitzten Höckerchen oder Rauigkeiten und dornenartigen Anhängen besitzen, welche kurze Seitensprossen bedeuten und ebenso wie die Dendriten selber blind endigen sollten. Forel, Retzius und andere hatten zugestimmt. Cajal konnte an seinen Methylenblaupräparaten zeigen, daß es sich hier um feine Nervenverästelungen handelt, die an Zellen und Dendriten seitlich herantreten (1896).

Koelliker erklärte dagegen den ganzen Spitzenbesatz mit Bestimmtheit für ein Kunstprodukt: Er sei ungemein wechselnd im Aussehen, käme auch an den Neurogliazellen vor und fehle vollkommen, wenn man isolierte Nervenzellen, frische oder mazerierte, untersuche (1896).

Nach den Beobachtungen von Held (1897) sind beide Auffassungen falsch. Nach Held wird der Spitzenbesatz, welcher nicht nur den Dendriten, sondern auch dem Zellkörper zukommt, von Nervenendfüßen gebildet, den eigentlichen und letzten Verbindungsstellen der feinsten Nervenzweige, welche teils endständig liegen, teils schon während ihres Verlaufes an der innervierten Nervenzelle als axiale oder kollaterale Anschwellungen abgegliedert werden. Schon Deiters hatte an seinen berühmt gewordenen Isolationspräparaten gefunden, daß von den Protoplasmafortsätzen «eine Anzahl sehr feiner Fasern abgehen, welche nicht als einfache Teilungen erscheinen, indem sie meist seitlich mit dreieckiger Basis aufsitzen» (1). Sie sollten zum Unterschied von dem einen Achsenzylinderfortsatze der Nervenzellen ein zweites und feineres System entspringender Nervenfasern bilden. Held sagt zu dieser Hypothese, daß es sich dabei nach seinen Beobachtungen nicht um entspringende, sondern um endigende Nervenfaserschlingen handle, die von anderen Nervenzellen herkommen, weil sie bei Anwendung der Neurosomenfärbung die typische Granulierung einer innervierenden Achsenzylinderendfläche besitzen, wie sie auch den motorischen Endplatten, den Hörnervenendfüßen an den Haarzellen, den Tastscheiben zukommt, und deren Grundsubstanz – dies ist von prinzipieller Bedeutung – mit den innervierten Elementen kontinuierlich verbunden ist (2). (Abb. 14, S. 88.)

Leopold Auerbach (1828–1897) beschrieb seit 1896 ein die Ganglienzellen umspinnendes Maschenwerk, gebildet aus knötchentragenden Nervenfasern, ein echtes Netz, an welchem die Knötchen den Kontakt mit dem Zellprotoplasma vermitteln. Nirgends sah er einen ununterbrochenen Übergang zwischen dem Protoplasma der Achsenzylinder und dem Zellprotoplasma, immer war eine haarscharfe Grenze mit Sicherheit nachweisbar.

Siegmund Meyer (1842–1910) zieht 1897 eine Grenze zwischen Zelle und Endknöpfchen, weil die Grundmasse beider Gebilde etwas verschieden sei, er hat aber später gefunden, daß «eingelagerte Fäserchen» aus den Knöpfchen in die Nervenzelle eindringen, während die fibrilläre Grundsubstanz aufhört (1904).

Auf eine neue Basis der Beobachtung wurde die ganze Frage nach der Verbindungsweise der Nervenzellen gestellt durch die modernen Silberreduktionsmethoden (Cajal, Max Bielschowsky), welche das Verhalten der Neurofibrillen feststellen lassen. Ein sehr schönes, aber ebenso wie die Golgische Methode unsicheres Verfahren, welches bald negative, bald positive Ergebnisse gezeitigt und einen entsprechenden Gegensatz der Auffassung hervorgerufen hat.

In seiner letzten Arbeit über «Die Neuronenlehre» (3) sagt Cajal: «Das Problem der axo-dendritischen Verbindungen in der Hirnrinde würde sich viel einfacher gestalten, wenn sich die unlängst von Held geäußerte Ansicht als stichhaltig erwiese. In einem Aufsatz jüngeren Datums (4) gelangt nämlich dieser Forscher, nachdem er den Spitzenbesatz als regelrechte, die Dendriten bedeckende Endfüße auffaßt, zu der Beschreibung eines interstitiellen Netzwerkes, welches die Pyramidenzellen miteinander und mit den Nervenfasern in Beziehung bringen sollte.

Wir können uns trotz der großen Bewunderung, die wir dem Scharfsinn Helds gegenüber empfinden, doch nicht zu der Annahme jener eigenartigen Hypothese hingezogen fühlen. Ohne Überhebung können wir uns als einen der Hauptmitarbeiter dieser Frage betrachten. Jene Anastomosen zwischen dem Spitzenbesatz und den Nervenfasern haben wir jedoch nie beobachten können, obwohl wir über die Dornen besondere Arbeiten verfaßten und sie schon bei unseren ersten Untersuchungen über das Klein- und Großhirn gesehen haben (1888–1891) ... All das, was wir über die Nervenendigungen mit Hilfe einer mehr oder minder intimen Kontiguität vorhin entworfen haben, bringt ein entscheidendes Problem mit sich. Es fragt sich nämlich, ob die letzten nervösen Verästelungen tatsächlich das nackte Protoplasma der Zellen berühren, oder aber zwischen beiden Bestandteilen der Artikulation andere Substanzen nach Art einer Membrana limitans liegen?

Wir neigen jedenfalls zu der letzteren Annahme, obwohl wir zugeben, daß die Grenzwände gelegentlich so hochgradig dünn sein können, daß das Feststellen ihrer Dicke, zweifache Konturen, auch dem Auflösungsvermögen der

stärksten Apochromaten unmöglich ist. Die Physiologie verlangt aber das Bestehen einer rezeptiven Substanz (Langley) in der Artikulation der Neurone, um jenes Verspäten der Fortpflanzung der nervösen Welle erklären zu können, welches beim Hindurchziehen durch den Zellkörper oder Dendriten einer Ganglienzelle oder bei der Entfaltung der Wirkung auf die mesodermalen Elemente entsteht. Im Sinne von Boecke wäre die rezeptive Substanz mit seinen periternalen Netzen identisch und besäße eine feinretikulierte Struktur» (5).

Nach Cajal, van Gehuchten, P. H. Rudolf Heidenhain (1834–1897), Marinesco, Lugaro und andere bilden die Neurofibrillen der Nervenendfüße nur einfache Endösen oder Endnetze, die nirgends mit den Neurofibrillenzügen der innervierten Nervenzelle zusammenhängen. Die Artikulationsverhältnisse sind diejenigen des Kontaktes. Die letzten nervösen Verästelungen berühren nicht das nackte Protoplasma der Zellen, sondern zwischen beiden Bestandteilen der Artikulation liegt eine andere Substanz nach Art einer Membrana limitans. Cajal (6) bringt eine Reihe von histologischen Beweisen für das Vorhandensein der Hüllmembran der Ganglienzellen, und zum Schluß sagt er: «Das Bestehen dieser Membran wird beinahe in allen Fällen gefordert, aber nicht gesehen, falls nicht einige kleine Reste des Netzwerkes an der inneren Fläche hängen bleiben. An einigen Synapsen sieht man manchmal bei der Golgi-Methode gewisse Niederschläge oder pericelluläre Membranen, die einer Kittsubstanz ähnlich sind. Ob diese Membranen die rezeptive Substanz von Langley oder eher Kunstprodukte darstellen, wagen wir nicht zu entscheiden. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, ist die einzige bewiesene Tatsache der Synapsen die zweifache Scheidemembran zwischen den beiden Bestandteilen der Artikulation, einerseits durch die Umhüllung der nervösen Verästelungen, andererseits durch jene des neuronalen Zellkörpers und der Dendriten. Zu dieser könnte man noch eine gewisse, besonders leitende Zwischensubstanz hinzufügen, in welcher sich die potentielle und Ionenkonzentration, die zur Weiterleitung des Stromes notwendig sind, vollzögen. Da verirren wir uns aber schon in das Gebiet der reinen Hypothesen» (7).

Nach Held (1904), Max Bielschowsky, geb. 1864 (1910 und 1928), Philipp Stöhr jun., geb. 1891 (1923) und Wolff (1904) dringen dagegen an diesen Stellen Verbindungsfibrillen, wie sie zuerst Auerbach (1899) bei Osmiumpräparaten beschrieben hat, aus den terminalen Nervenfasern in die innervierte Zelle ein, an deren Fibrillengitter sie sich anschließen. Auch in den Körper der Purkinjéschen Zellen, den Ausgangspunkt der ganzen Kontakttheorie, dringen von der Korbfaser her feine Neurofibrillen ein. Cajal und seine Schüler bestreiten andauernd die kontinuierliche Verbindungsweise der Nervenzellen. Das Eindringen von Neurofibrillen soll eine optische Täuschung sein, welche die ausgewölbte Nervenzelloberfläche hervorruft.

Held gelang es wiederholt, Fibrillen in das Zellinnere selbst zu verfolgen.

Aus diesen einzelnen Beobachtungen zieht er den Schluß, daß alle perizellulären Endigungen ins Zellinnere Neurofibrillen entsenden sollen, die mit dem intrazellulären Netzwerk zusammenhängen. Außerdem sollte sich in der grauen Substanz ein Syncytium befinden, welches aus den zuzuführenden und sich mit den Dendriten unter Bildung von Endfüßen verschmelzenden Nervenfasern zustande käme. Ein großer Teil dieser Vermutungen wurde schon von Holmgren (1905) und viel später von Stöhr jun. – der sogar behauptete, daß die Dendriten der Purkinjéschen Zellen miteinander anastomosieren (1929) – geäußert. Der Ausgangspunkt des Heldschen Gedankenganges (1927) ist die Annahme, daß die Metallimprägnationen (die Methoden von Golgi, Bielschowsky, Cajal und andern) nur einen Teil der nervösen Strukturen darstellen und daß ein wesentlicher Bestandteil der grauen Substanz, besonders in der Molekularschicht, sich ihrer elektiven Wirkung entzieht. Es handelt sich um ein diffuses, protoplasmatisches Syncytium, welches in manchen Zügen an jenes von Apáthy und Bethe erinnert. Er beschreibt ein besonders in der «äußeren Kleinhirnrinde» gut darstellbares Grundnetz, das sich nur mit unspezifischen Methoden färbt. Dieses Grundnetz ist protoplasmatischer Natur, und es beteiligen sich an seiner Bildung die Fortsätze sowohl der Nervenzellen wie auch der Neuroglia, außerdem die zuführenden Nervenfasern mit ihren Neurofibrillen. Nach Held endigen die Fortsätze der Gliazellen nicht mit freien Ausläufern, sondern sie sind durch reich verzweigte Anastomosen miteinander zu einem feinmaschigen Gitterwerk vereinigt. In die Bälkchen dieses Grundnetzes treten nicht nur die aus den Spitzen der Dendriten austretenden Neurofibrillen, sondern auch jene, die aus ihren Seiten entspringen. Die Neuriten sollen auch an der Bildung dieses Grundnetzes teilnehmen, wobei sie auch das perizelluläre Golgi-Netz hervorrufen helfen. Dieses Syncytium existiert sowohl im Großhirn als im Kleinhirn und soll sich bis zur weißen Substanz ausdehnen. So entsteht hier eine Substanz von besonderer Organisation, in der gliöse und nervöse Zellprodukte zu einer neuen Gewebsart verschmelzen, welche «nervöse Funktionen besitzen muß und gegenüber den vielen Nervenzellen mit ihren Fibrillenapparaten eine Einheit bedeutet» (8).

Demnach gäbe es keine wirklichen neurofibrillären Endigungen in den Nervenzentren. Aber das Bemerkenswerteste an der Auffassung von Held ist die Anteilnahme der Neuroglia, die sich auch mit dem Grundnetz vereinigen soll. So wurde also der seit Deiters und Golgi verteidigte Satz von der Unabhängigkeit der Nerven- und Gliazellen aufgegeben.

Die Abbildungen und Beschreibungen von Held sind nach Cajal nicht ganz beweisend. Die Abbildungen sind überhaupt mangelhaft. Verschiedene Bestandteile der Molekularschicht der Kleinhirnrinde werden nicht angegeben, so daß Cajal sagen kann: «Wir vermuten, daß Held, um das Grundnetz klar darstellen zu können, beinahe alle nervösen und gliösen Strukturen in der Mole-

kularschicht der Kleinhirnrinde vernachlässigte, mit Ausnahme von gewissen blassen Netzen, die sich gegenüber den Imprägnationsmethoden refraktär erweisen. Sie sind wahrscheinlich Kunstprodukte, die allem Anschein nach durch die Fixierungsflüssigkeiten entstehen» (9).

Tatsächlich hat die Neurofibrillenfärbungsmethode den einen außerordentlich großen Fehler, daß sie niemals zugleich eine vollständige Färbung der an der Zelle endigenden Fibrillen und der Fibrillen im Zellinneren gibt, obwohl sie eine ausgezeichnete Methode zur Färbung der Fibrillen auch im Innern der Zelle bildet. Aber dort, wo die Fibrillen im Innern gefärbt sind, versagt die Färbung der an der Zelle endigenden Nervenfasern. So kommt Cajal zur Ansicht, daß die Endknöpfe der Zelle nur anliegen, daß hier nur ein Kontakt besteht, während eben Held eine Kontinuität der Fibrillen auf Grund seiner Präparate behauptet. Man vergleiche die Abbildungen.

Cajal nimmt dann Stellung gegen die Behauptungen der anderen Anhänger der Syncytienlehre.

Wir haben schon gesehen, daß die interneuronalen Verbindungen im Sinne Golgis durch ein interstitielles nervöses Netz («rete diffusa») bewerkstelligt werden, an dessen Bildung merkwürdigerweise die Dendriten sich nicht beteiligen, und daß Dogiel sogar dicke, interneurale Protoplasmabrücken in der Netzhaut beschrieben hat.

Gegen das diffuse Netzwerk von Golgi führte Cajal in einer seiner ersten Abhandlungen folgendes an: «Wir stellten ausführliche Untersuchungen über den Verlauf und die Beziehungen der Nervenfasern von cerebralen und cerebellaren Windungen des Menschen, Affen usw. an und konnten nirgends eine Anastomose zwischen zwei verschiedenen Nervenfortsätzen feststellen, die Fasern verflechten sich auf die komplizierteste Weise und bringen zwar ein verwickeltes und dichtes Flechtwerk, aber niemals ein Netz zustande. Die Beobachtungen, die wir bezüglich der Struktur des Kleinhirns bei den Vögeln anführen konnten, unterstützten ebenfalls diese Betrachtungsweise. Es läßt sich sagen, daß jedes Element ein an und für sich autonomes physiologisches Gebiet darstellt» (10).

Bezüglich der Netzhaut äußerte er sich folgendermaßen: «Die Anastomosen, die Dogiel zwischen den unteren Verzweigungen der bipolaren Zellen beschreibt, konnten wir nicht auffinden, infolgedessen sind wir geneigt, anzunehmen, daß dieser Verfasser die häufigen Fälle von Überlagerungen und Berührungen der von den verschiedenen bipolaren Elementen entsendeten Faserendigungen als Anastomosen angesehen hat.»

Später konnte er «die grundlegende Tatsache der Unabhängigkeit der Neurone im Rückenmark, Großhirn, in der Netzhaut, im verlängerten Mark, in den sensiblen und sympathischen Ganglien, im Ammonshorn, Bulbus olfactorius, Thalamus, in den zentralen Endigungen der Hörbahnen usw. nachweisen, an

welchen Stellen von mir unabhängig auch andere Autoren Gleiches feststellen konnten». Cajal zitiert Koelliker, van Gehuchten, Retzius, Edinger, P. Ramon, Lugaro, Nageotte, Falcone, Lavilla, Marinesco, Tello, Azoulay, Blanes und andere (11).

In einer kurz vor seinem Tode erschienenen Monographie «Neuronismo o Reticularismo?», Madrid 1933, hat Cajal noch einmal seinen Standpunkt vertreten und begründet. Vor allem werden die Forschungsergebnisse Apáthys und Bethes in den prinzipiell wichtigen Punkten vollkommen abgelehnt. Ein Elementargitter im Sinne Apáthys existiert nicht. Seine Gegenüberstellung von Primitiv- und Elementarfibrillen ist unbegründet, denn auch die dicksten Fibrillen erscheinen homogen. Das Neuropil ist kein dreidimensionales reines Fibrillengitter, sondern nichts weiter als ein Geflecht feiner und feinsten Ganglienzellfortsätze. Die Dendriten bilden bei den Wirbellosen die Hauptmasse der Neurone, die häufig in kaum übersehbarer Weise verästelt sind, aber anastomotische Verbindungen und Netzformationen lassen sich nicht nachweisen. Das Fibrillenbild liefert also Cajal nichts weiter als eine Bestätigung und allenfalls eine Ergänzung dessen, was die Golgi- und Ehrlich-Präparate von jeher gezeigt haben.

Der Bethesche Fundamentalversuch an *Carcinus maenas* wird einfach damit erklärt, daß die Zelldendriten des betreffenden Ganglions auch nach Abtragung der Zellkörper noch eine Zeitlang die Reizleitung der aus ihnen entspringenden motorischen Axone aufrechterhalten. Auch den histologischen Forschungsergebnissen Bethes steht Cajal durchaus ablehnend gegenüber. «Übrigens», sagt er, «stößt die retikuläre Theorie Bethes auf drei große Einwände:

a) Das pericelluläre Netz von Golgi, vorausgesetzt, daß es kein Kunstprodukt ist, setzt sich weder in die zuführenden Nervenfasern (Golgi, Donaggio, Cajal usw.) noch in die intrasomatischen Neurofibrillen fort (Silbermethoden).

b) Das interstitielle Netzwerk Bethes ist in seiner Form und Ausdehnung sehr veränderlich.

c) Die von Bethe benützte Methode färbt nicht auf elektive Weise die klassischen Axonendigungen der grauen Substanz, die doch durch die Golgischen, durch die Ehrlichsche und die silberfibrillären Methoden imprägnierbar sind» (12).

Was das Fibrillenbild im Innern der Zellen betrifft, so erscheinen meist die Fibrillen auch ganz anders als im Bethe-Bilde. Während sie bei Bethe als außerordentlich dünne, glattrandige, unverzweigte Fäden die Zellen durchziehen, sind sie im Cajal-Bilde dicker, von unregelmäßig gewundenem Aussehen und stehen durch feine, quer verlaufende Fäden in mannigfacher Verbindung. Cajal, der das Vorkommen eines Netzwerkes außerhalb der Zellen auch bei Wirbellosen leugnet, nimmt an, daß innerhalb der Zellen die Fibrillen nicht frei durchlaufen, wie Bethe angibt, sondern allenthalben Netze bilden. Cajal hat der

Betheschen Methode vorgeworfen, daß sie nicht alle Fibrillen, sondern nur die größeren färbt.

Mit Hilfe einer Technik, die sich an das Bethesche Verfahren anlehnt, erzielte Donaggio bemerkenswerte Resultate. Er beschreibt zwei Arten von Neurofibrillen, die einen verlaufen isoliert und sind über weite Strecken verfolgbar, die anderen bilden ein dichtes und außerordentlich engmaschiges Netzwerk (13).

Bielschowsky (1903 und folgende Jahre) nimmt eine Mittelstellung zwischen den Befunden Bethes und denjenigen Ramón y Cajals ein. Der netz- bzw. gitterartige Grundplan, den Cajal für alle Ganglienzellformen behauptet, läßt sich aber nach Bielschowsky nicht bestätigen.

Heidenhain (1911) gelangt bei seinen Untersuchungen zum Schluß, daß die Architektonik der Neurofibrillen nicht mit der Vorstellung eines einfachen Reticulums vereinbar sei, sondern daß es sich da um Systeme von ganz bestimmtem Verlauf handelt. Es sei Aufgabe der mikroskopischen Anatomie, den Fibrillenverlauf in allen Zellgattungen näher zu bestimmen.

Wie schon aus dieser kurzen Darstellung hervorgeht, weichen die Ansichten der Autoren über den fibrillären Bauplan der Nervenzellen weit voneinander ab. Das letzte Wort ist hier noch nicht gesprochen. Der Mangel an Übereinstimmung ist zu einem guten Teil darauf zurückzuführen, daß jede Methode andere Bilder liefert und daß jeder mehr oder minder störende Fehler anhaften.

Klärung über diese Verhältnisse kann jedoch nur eine neue Färbungsmethode bringen, welche die an der Zelle endigenden und in ihr befindlichen Fibrillen zugleich zur Darstellung bringt und lediglich die Fibrillen und nicht andere Zellbestandteile gleichzeitig imprägniert.

b) Das Verhalten der Nervenendigungen zu den innervierten Zellen (Organen)

«Es ist eben nicht zu unterscheiden, wo der Muskel aufhört und wo der Nerv anfängt.» Das war der erste Apáthysche Befund bei Wirbellosen aus dem Jahre 1897. Bei *Pontobdella* bildet die fragliche Übergangsstelle einen in die kontraktile Rinde der Muskelfaser eingelassenen Wulst, eine geringe morphologische Komplikation. Die wesentliche Innervationseinrichtung besteht nach Apáthy bei *Ascaris* darin, daß die Neurofibrille der motorischen Nervenfasern in das Innere des Muskels selber eindringt und sich in zahlreiche Zweige auflöst, welche in den sarkoplasmatischen Zwischenräumen der kontraktile Leisten der Rinde ein Elementargitter zusammensetzen, das aber mit den Muskelfibrillen selber keine Verbindung eingeht.

Die inwendige Aufzweigung solcher Fibrillen hat auch Goldschmidt gesehen (1910), nur hält er sie in einem abseitsgehenden Gedankengang für «Skelettfibrillen» der Zelle.

Für das Muskelgewebe der Wirbeltiere gestaltet sich die Innervationsfrage etwas komplizierter. Als Wilhelm Kühne (1837–1900) die motorische Endplatte bei den quergestreiften Muskelfasern entdeckt hatte (1862), war zunächst ihre Lage ein Streitobjekt der Untersuchungen. Nach Kühne selbst, dem sich Theodor W. Engelmann (1843–1909) und Waldeyer anschlossen, sollte die Endplatte unter dem Sarkolemm, hypolemmal gelegen und mit der Substanz der Muskelfaser kontinuierlich verbunden sein, während Krause (1876) und Koelliker (1867) sie epilemmal lokalisierten. Heute haben sich die allermeisten Beobachter für Kühne entschieden, so daß diese Streitfrage endgültig gelöst sein dürfte.

Auch über den Bau der Endplatte herrscht heute eine weitgehende Übereinstimmung der Anschauungen. Die hier eingelagerten Kerne gelten, soweit sie den Nervenfaserzweigen anliegen, als Abkömmlinge der Schwannschen Scheide, welche selber in das Sarkolemm der Muskelfaser übergehen. Körnig ist die sogenannte Sohlenplatte gebaut, die an das ebenfalls granulierte Sarkoplasma angrenzt und Muskelfaserkerne enthält, die sogenannten Sohlenkerne; in ihr liegen dann eingebettet die terminalen Nervenfaserzweige.

Die neurofibrilläre Struktur der Endplatte wurde von Cajal (1904) bei jungen Vögeln und Säugetieren beschrieben: reiche Neurofibrillenzüge, welche teils mit Endnetzen, teils mit freien Endknöpfchen und Spitzen in der Sohlenplatte aufhören, Innervationsbilder, von denen Tello bei ausgewachsenen Exemplaren nur noch die Endnetze wiederfand.

Jan Boeke, geb. 1874

Jan Boeke, in Hengeloo, Holland, am 23. Oktober 1874 geboren, studierte in Amsterdam, wo er 1901 promovierte. Von 1906 bis 1909 Lektor für gerichtliche Medizin und Histologie in Leiden, wirkte er daselbst als Professor der Anatomie von 1909 bis 1919, in welchem Jahre er auf den Lehrstuhl für Embryologie und Histologie in Utrecht berufen wurde. Boeke veröffentlichte Arbeiten über die Struktur der Chorda dorsalis, über Nervenregeneration und -degeneration, über die Histologie der Neurone, Synapsis und andere.

Einen wesentlichen Schritt weiter haben die Untersuchungen von Boeke geführt (1909 und folgende Jahre). Ihr Ergebnis, daß an die neurofibrillären «Endnetzchen oder Endringe in vollständiger Kontinuität ein im Sarkoplasma liegendes, zartes Netzwerk anschließt, das periterminale Netzwerk, welches aus der Sohlenplatte heraus und zwischen die Muskelfibrillen eintritt», war von großer Tragweite. Das periterminale Netzwerk bedeutet eine Anschlußstruktur, die der Übertragung des Nervenreizes auf die kontraktile Substanz dient. (Abb. 10, S. 86.)

Nach Boeke ist das periterminale Netzwerk neurofibrillärer Herkunft. Dafür sprechen nämlich die Tatsachen, daß nach Durchschneidung der motorischen Nerven zugleich mit der Degeneration der Neurofibrillennetze der Endplatte

auch das periterminale Netzwerk zugrunde geht, um sich bei der Regeneration des Nerven von neuem, und zwar zuerst im Umkreis der Neurofibrillennetze und im Zusammenhang mit ihm, wieder herzustellen (1916).

Lawrentyew sah bei seinen Versuchen, in Übereinstimmung mit Boeke, die gleichzeitige Degeneration nicht nur des Übergangs der Neurofibrillenzweige in die periterminalen Netzfibrillen, sondern beider Bildungen (1928).

Von Cajal, welcher das fragliche Netzwerk wieder gefunden hat, ist dieses für eine unabhängige Bildung des Sarkoplasmas erklärt worden, wofür sich auch sein Schüler Villaverde aussprach, weil bei Bleiintoxikation das periterminale Netzwerk nicht gleichzeitig mit der motorischen Endplatte zugrunde geht (1926).

«Das periterminale Netz», sagt Cajal, «stellt unserer Ansicht nach das Gerüst der granulösen Substanz der Platte dar. Aber die Durchprüfung der besten Präparate liefert keinen Anhaltspunkt dafür, daß das erwähnte Netz sich mit den Neurofibrillen der Nervenverzweigung in Kontinuität befände. Hingegen scheint seine Vereinigung mit der Substanz der Streifen sehr wahrscheinlich zu sein ... Unsere Ansicht über den von Boeke beschriebenen Bau der Muskelendplatten wurde auch von Verfassern, wie Fernando de Castro (1925) und Wilkinson (1929) bestätigt.» Nach Cajal konnte man das periterminale Netz von Boeke mit der rezeptiven Substanz von Langley identifizieren (14).

Diese Annahme von Cajal ist auch durch physiologische Versuche bestätigt. In der Tat konnte man beweisen, daß die Erregung in der Sohlenplatte durch eine chemische Substanz von den motorischen Nervenendigungen auf die Muskelfibrillen übertragen wird. Diese Substanz, sehr wahrscheinlich Acetylcholin, kann durch ein spezifisches Gift, Curarin, vernichtet werden. Physiologische Versuche haben gezeigt, daß durch Einwirken von Curarin die Sohlenplatte ausgeschaltet werden kann, aber bei dieser Vergiftung bleiben merkwürdigerweise sowohl der Muskel als auch der Nerv durchaus erregbar. Man muß annehmen, daß nur die Leitung der Erregung unterbrochen ist. Wäre ein kontinuierlicher Übergang von der leitenden neurofibrillären Substanz in die kontraktive Substanz der Muskelfibrille, im Sinne von Boeke, durch das periterminale Netzwerk garantiert, wirklich vorhanden, so wären diese Experimente unbegreiflich. Wir müssen wohl annehmen, daß die leitende neurofibrilläre Substanz durch eine experimentell nachweisbare Grenze begrenzt wird.

Auch den Eingeweidemuskeln kommt nach Boeke (1924) eine intraplasmathe Innervation zu, welche von Lawrentyew (1926) und Stöhr jun. (1926) bestätigt wurde. Die früher von Gustav Magnus Retzius (1842–1919) an Methylenblaupräparaten beobachteten Endplättchen, welche sich den glatten Muskelzellen äußerlich anlegen sollen, bedeuten hiernach gar nicht die letzten und wirklichen Innervationsstellen. Die Silberreduktionsfärbung zeigt, daß die Neurofibrillen in die glatten Muskelzellen eindringen, um dicht am Kern kleine Endschlingen oder Endnetze zu bilden. (Abb. 12, S. 87.)

Nach der Neuronenlehre sollen die peripheren sensiblen Nerven freie Endbäumchen bilden. Die marklos gewordenen Nervenzweige des Hornhautepithels laufen nach der Entdeckung (1866) Julius Cohnheims (1839–1884) interzellulär und sollen schließlich mit kleinen Endknöpfchen endigen, welche die den Interzellularspalten anliegenden Oberflächen der einzelnen Epithelzellen berühren (Cajal 1899 und 1911, Botezat 1912).

Nach den Untersuchungen von Boeke (1925) am Hornhautepithel des Frosches und der Vögel, die mit einer ausgiebigen Kontrastfärbung des Zellprotoplasmas auf dünnsten Schnitten ausgeführt sind, existiert ein solcher freier Verlauf in den Saftspalten nicht. Die intraepithelialen Nervenzweige verlaufen ausnahmslos intraplasmatisch in der Oberflächenschicht der Epithelzellen selber, um schließlich mit einer Endöse oder einem kleinsten Endnetz dicht am Kern der Zelle aufzuhören. Von Jaburek (1927) sind die Resultate Boekes bestätigt worden, während Kadanoff (1928) interzelluläre und intrazelluläre Endknöpfchen gelten lassen will.

Prinzipiell aufgeklärt ist auch die Innervation der verschiedenen Sinneszellen. Die Merkelschen Tastzellen in den tieferen Epidermisschichten von Säugetieren und Menschen sind auffällig granulierte Zellen, die von ihrem Entdecker noch für terminale Ganglienzellen gehalten wurden. Ranvier und Koelliker haben sie für Epithelzellen erklärt, an die sich die Nervenfasern mit einer kleinen Tastscheibe anlegen. Später wurde von Dogiel (1904) ein zweites Nervenfaserschchen gefunden, das in einem perizellulären Netz endigen sollte. Nach den Untersuchungen von Boeke (1925) liegt die Tastscheibe gar nicht außerhalb, sondern innerhalb des basalen Abschnittes der Zelle selber, von dem sich wiederum ein feinstes periterminales Netzwerk tiefer in den Zellkörper hinein erstreckt.

Wie die wiedergegebenen Beobachtungen an peripheren Zellen erkennen lassen, besteht eine weitgehende Übereinstimmung über die Art ihrer Innervation. Die terminalen Nervenfasern berühren nicht nur die Oberfläche der innervierten Zellen, sondern oft verbinden sie sich mit ihr und lassen Neurofibrillen in das Protoplasma derselben eindringen.

Nach Held (1929) ist die Innervation ein intrazellulärer Vorgang, der durch das unmittelbare Hineinreichen der nervösen Substanz in den Sitz der verschiedenen Betriebsfunktionen der Zelle herbeigeführt wird. Welche besondere Bedeutung hierbei ihren zwei morphologischen Variationen: 1. den intrazellulären Endösen resp. Endnetzen, 2. dem periterminalen Netzwerk, zukommt, hat sich bisher der Beurteilung entzogen. Held glaubte aber, daß der Nachweis der intrazellulären Lage der letzten Nervenendigungen eine schwere Niederlage für die Anhänger der Neuronenlehre bedeute. Er konnte triumphierend sagen: Es gibt keinen Kontakt, nur Kontinuität (1929).

Welches ist die Auffassung Cajals dazu? In seiner letzten Arbeit sagt er:

«Angenommen, daß diese intracellulären Endigungen zweifellos vorhanden sind und nicht dadurch vorgetäuscht werden, daß die außerhalb der Zellhaut liegenden Fasern sich dieser innig anschmiegen, ist diese Tatsache mit der Neuronenlehre nicht unvereinbar. Kennen wir doch seit vielen Jahren ein prägnantes Beispiel für die intracelluläre Verästelung in Form der Verzweigung der motorischen Endplatte, die unterhalb des Sarkolemmas liegt. Die von Boeke angeführten Beobachtungen sind in der Hauptsache ähnlicher Natur. Wir selbst haben, schon vor mehr als 40 Jahren, auf Grund von Golgi-Präparaten intraepitheliale Drüsenendigungen, die schon von Pflüger erwähnt wurden, beschrieben. Jedenfalls ist diese Art der Endigung sehr selten und bedarf noch der weiteren Bestätigung ... Wir möchten aber wiederholt betonen, daß die Neuronenlehre nicht im mindesten berührt, vorausgesetzt, daß die eindringenden Fasern – wie man auf den Abbildungen von Boeke feststellen kann – im Inneren des Protoplasmas, ohne mit seinem Gerüst zu verschmelzen, mit Hilfe ihrer Köpfe frei endigen» (15).

Nach unserer Meinung bildet das Eindringen von Nervenfasern in eine Zelle keinen Beweis für Kontinuität der leitenden Substanz mit der Substanz der Zelle, wenn die eindringenden Fasern innerhalb der Zelle immer durch die elektiven Färbemethoden differenzierbar bleiben, d. h. wenn die neurofibrilläre Substanz nicht in die Substanz der Zelle kontinuierlich übergeht. Wir können dann ohne weiteres annehmen, daß beide Substanzen chemisch verschieden sind, infolgedessen wird auch die Form der Erregung verschieden sein, die Erregung muß von der leitenden neurofibrillären Substanz auf die rezeptive Substanz übertragen werden, wie wir schon oben betont haben.

Stöhr jun. hat sich in einer Arbeit über das Darmnervensystem (1930) noch für die allgemeine Bedeutung des allmählichen Überganges der Neurofibrillenstruktur der peripheren Nervenfasern in die Zellsubstanz des Erfolgsorganes und der allmählichen und kontinuierlichen Auflösung derselben in das Plasma ausgesprochen.

c) Rekapitulation

Wir haben schon früher mehrmals Gelegenheit gehabt, die Cajalsche Auffassung darzustellen. Wir wollen jetzt nur in kurzen Zügen diese fundamentale Frage der Neuronenlehre, die Frage der Synapse, rekapitulieren. Wie bekannt, haben Sherrington und Foster (1897) den Begriff der «Synapse» aufgestellt, und Sherrington (1906), der sich die leitende Substanz in flüssiger Form dachte, hat die Synapse als eine membranöse Trennung aufgefaßt. In dieser Membran hat dann Langley (1906) seine «receptive substance» lokalisiert. Cajal hat zugestimmt (siehe oben Problem der axo-dendritischen Verbindungen).

Nun ist aber da, wo eine Protoplasmaschicht zwischen der Endausbreitung

des Neurofibrillengefüges und der von ihm innervierten Substanz, wie z. B. in den quergestreiften Muskelfasern, ganz deutlich nachweisbar ist, von einer Membran keine Rede. So hat Boeke schon im Jahre 1909 betont, daß man in den Synapsen, besonders zwischen den Endbäumchen der Neuriten und den von ihnen innervierten Elementen eine besondere, mit dem Neurofibrillengefüge einerseits und mit dem Protoplasma andererseits zusammenhängende und darin allmählich übergehende Formation, das periterminale Netzwerk, annehmen müßte. Cajal, der das periterminale Netzwerk darstellen konnte, nahm allerdings den Zusammenhang mit dem Neurofibrillengefüge nicht an und betrachtete es als rezeptive Substanz im Sinne von Langley.

Boeke versuchte dann 1929 die verschiedenen Ansichten der Anhänger und der Gegner der Neuronenlehre dahin zu kombinieren, daß man in den Synapsen nicht eine Trennung der verschiedenen Elemente durch eine Zwischensubstanz zu sehen hat, sondern eine Verbindung durch «lebende Substanz», die jedoch andere Eigenschaften besitzt als die zu beiden Seiten der Synapse sich befindenden Strukturen. Dadurch wird die physiologische Selbständigkeit der Neuronen und die spezifische Natur der synaptischen Verbindungen gewährleistet, es lassen sich in dieser lebenden Verbindungssubstanz Veränderung der Leitungsfähigkeit, Beeinflussung durch Gifte und andere Vorgänge (Hemmung) und Aufhören der Degeneration bei der Synapse erklären, während andererseits der kontinuierliche Übergang der Erregung vom Neuron auf die Endorgane und vice versa und die intraprotoplasmatische Lage der Endigungen des Neurofibrillengefüges gewahrt bleibt (16).

3. Die genetische Streitfrage und die Lehre vom Neurencytium

Das Neuron soll, nach His (1886, Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln) eine genetische Einheit sein, die sich aus dem anfangs völlig fortsatzlosen Neuroblasten durch Auswachsen von Fortsätzen in die Gewebszwischenräume hinein baumartig entfaltet und ihre fibrilläre Struktur durch Selbstdifferenzierung erhalten hat. Dies war die entwicklungsgeschichtliche Idee, auf der sich alles andere aufgebaut hat. Schon His hatte in seinen Neuroblasten, die allerdings nicht spezifisch gefärbt waren, eine deutliche fibrilläre Streifung gesehen, welche den Neuroblastenkern umgreift und in die entspringende Nervenfaser hineinreicht.

Angegriffen wurde sie alsbald von Apáthy (1889, 1897), der die Neurofibrillen der Ganglienzellen nicht in ihnen selbst, sondern in besonderen Nervenzellen, den Nervenfasern oder Schwannschen Zellen entstehen und in die Ganglienzellen sekundär eindringen ließ.

Vom Standpunkt der Ausläufertheorie mußte diese Beobachtung von His als ein Beweis für die Bedeutung der Neuroblasten als Bildungselemente der Neurofibrillen gelten. Nur fehlte allen diesen Beobachtungen das Anfangsstadium des Neurofibrillationsprozesses, so daß sich nicht entscheiden ließ, ob die Neurofibrillen im Neuroblast entstehen, wie dies Cajal von den jungen Pyramidenzellen der Hirnrinde gemeint hatte, oder ob sie außerhalb der Neuroblasten in den sogenannten Nervenfasern entstehen und nur sekundär in die Ganglienzelle eindringen.

Wir haben also vor uns zwei vollkommen verschiedene Ansichten: die Kupffer-Hissche (K. Wilhelm Kupffer, 1829–1902), die die Nervenfasern als lange Ausläufer von den Ganglienzellen entstehen läßt und die Neurofibrillen in der Zelle selbst, und die Beard-Dohrnsche (Georg Miller Beard, 1839–1883; Rudolf Dohrn, 1836–1915), besonders unterstützt von Apáthy und Bethe, die die Nervenfasern aus einer ganzen Anzahl von Zellen entstehen läßt, die Neurofibrillen aber ebenfalls in loco ausdifferenzieren. Die Achsenzyylinder wären danach multizellulären Ursprungs und haben mit den Ganglienzellen nur sekundär etwas zu tun (Zellkettentheorie siehe oben Schwannsche Lehre).

Dohrn glaubt (1891 und 1901), daß den ersten Anlagen der motorischen Wurzeln von vornherein zellige Elemente beigemischt sind und daß die ersten aus dem Rückenmark austretenden Fasern keine Achsenzyylinder, sondern protoplasmatische Ausflüsse sind. Seinen Hauptstützpunkt bildet die Entwicklung einiger sensibler Nerven. Hier glaubt er zu zeigen, daß Zellketten ektodermaler Herkunft den primären Nerv bilden und daß sich innerhalb des Protoplasmas dieser Zellen und unabhängig vom Zentrum die Achsenzyylinder entwickeln.

Durch die neurofibrillären Färbungsmethoden konnten verschiedene Forscher zeigen, daß die Neurofibrillen in den Neuroblasten entstehen (Held, Cajal, Harrison, Tello und andere). Nach Held (1905–1909) breiten sich die Neurofibrillen von der dicht an einer Seite des Kernes gelegenen fibrillogenen Zone des Neuroblasten aus, die das anfangs kleine und schnell immer größer werdende Fibrillengitter des Zellkörpers entstehen läßt und alsbald verschiedene Fibrillenbündel aussendet, welche, begleitet von einer meist nur minimalen Menge von Zellprotoplasma, den Zellkörper als seine Fortsätze verlassen.

Nach Held aber liegen die primären Neuroblasten nicht frei, sondern der Zellleib der primären Neuroblasten, die noch keinen irgendwie langen Achsenfortsatz besitzen, verbindet sich mit den Zellen seiner Umgebung durch feine, nach allen Seiten abgehende Fortsätze (Plasmodesmen). Solche Plasmodesmen oder Interzellularbrücken verbinden auch die Neuroblasten mit anderen Zellen, mit Gliazellen, und bilden so das oben geschilderte Maschenwerk. Die auswachsenden Neurofibrillenzüge der Achsenzyylinderfortsätze benützen nur diese Plasmodesmen zum Weiterwachsen. Die ersten Neurofibrillenzüge liegen also schon in

den oberflächlichen Zonen des Medullarrohres intraplasmatisch. Auch außerhalb des Medullarrohres sind die Plasmodesmen überall vorhanden.

Held nimmt die alte Hensensche Hypothese von dem primären Zusammenhang der verschiedenen Keimblättersysteme wieder auf und sieht in dem von ihm so genannten Szilyischen Fasernetz das anatomische Substrat dieser primären Verbindungen zwischen den verschiedenen Organen, besonders zwischen dem Zentralnervensystem und den später damit durch Nervenstränge verbundenen Organen. Er sagt: «Niemals dringen normalerweise, und dies ist ein wesentlicher Unterschied zu der Hisschen Ausläufertheorie, die fibrillären Neuroblastenfortsätze in die Gewebszwischenräume ein. Sie wachsen encytial, im Innern von bereits vorhandenen pränerösen Plasmabahnen weiter, welche die Neuroblasten mit den später innervierten Zellen zu einem Syncytium verbinden. Im einfachsten Fall sind es kurze Interzellularbrücken oder Plasmodesmen. Und dann dringen gegebenenfalls die Neurofibrillen auf einem solchen Wege in benachbarte Neuroblasten ein, um sich mit deren Neurofibrillengitter zu verbinden. Die fibrilläre Gesamtstruktur der fertigen Nervenzelle ist demnach gar nicht das Produkt eines einzigen Neuroblasten, wie es die Lehre von den genetisch getrennten Einheiten behauptet» (17).

Sich auf diese Tatsachen stützend, erklärt Held: «Nicht als eine Summe von Neuronen, sondern als ein umfassendes Neurencytium ist das Nervensystem durch die komplizierte encytiale Ausbreitung der verschiedenen Fibrillensysteme der einzelnen Neuroblasten bis in die innervierten Zellen hinein entwickelt worden» (18).

Cajal dagegen bestätigt noch in seiner letzten Arbeit: «Für uns ziehen die von den Neuroblasten des Rückenmarkes entsendeten pfadsuchenden Fasern anfänglich, d. h. als sie noch vereinzelt und weniger zahlreich sind, durch die Interstitien des Mesoderms hindurch, nur später, als sie schon zu den losen Bündelchen der rudimentären Wurzeln vereinigt sind, erscheinen jene cellulären Hüllen rätselhafter Herkunft (die Lemnoblaster von Lenhossek, Plasmodesmen von Held)» (19).

4. Die physiologische Streitfrage

a) Der Degenerationsvorgang

Um die Degenerationsvorgänge leichter begreiflich zu machen, werden wir eine kurze Zusammenfassung der Lehre von den Degenerationsvorgängen vorausschicken.

Schon im Jahre 1850 an war es durch Augustus Volney Waller (1816–1870)

bekannt geworden, daß sich Ganglienzellen und Achsenzylinderfortsatz gegenseitig in ihrer Existenz bedingen, d. h. daß der Achsenzylinder mit Sicherheit zu Grunde geht, wenn seine Zelle vernichtet wird oder erkrankt oder wenn er von ihr abgetrennt wird (Wallersches Gesetz), und daß andererseits die Zelle bestimmten gesetzmäßigen retrograden Veränderungen unterliegt, wenn ihr peripherischer Achsenzylinderteil zerstört oder abgetrennt wird, Veränderungen, die mit solcher Sicherheit eintreten, daß man bekanntlich in methodischer Weise die Zerstörung bestimmter peripherischer Teile benützt, um ihre zentralen Beziehungen durch die Lage der infolge des Eingriffes sekundär veränderten Ganglienzellen festzustellen. Es gehören hieher die Guddensche und Forelsche Methode der Zerstörung peripherischer Teile mit der Folge der Entwicklungshemmung und Atrophie im Zentrum, die wir schon erwähnt haben.

Die Degenerationserscheinungen der motorischen Nervenendigungen wurden von Cipollone (1897) mit Hilfe der Goldchloridmethode und mit Hilfe der neurofibrillären Färbungsmethoden von Tello (1905), Boeke (1916–17), de Villaverde (1926), von Wilkinson (1930) und andern untersucht. Die Degeneration der sensiblen Nervenendigungen ist unter anderen von Heringa und Boeke (1923–24), von Kadanoff (1926) untersucht worden. Die chemischen Veränderungen, welche sich bei der Degeneration in den Nervenfasern zeigen, wurden an erster Stelle von Marinesco (1907, 1919, 1924, 1930) studiert.

Für eine detaillierte Beschreibung können wir auf diese Arbeiten verweisen. Wir geben hier nur eine kurze Zusammenfassung der Beobachtungen Tellos und Boekes.

Tello gewann seine Hauptresultate an den motorischen Endplatten des *Musculus gastrocnemius* des Kaninchens nach der Durchschneidung des *Ischiadicus*, Boeke an den motorischen Endplatten der *Intercostalnerven* und des *Hypoglossus* des Igels.

Die auftretenden Veränderungen innerhalb der Sohlenplatte nach der Durchschneidung des motorischen Nerven kann man auf vier Haupterscheinungen zurückführen:

1. Degeneration und Auflösung des Neurofibrillengerüsts der Nervenendigungen.
2. Zugrundegehen des periterminalen Netzwerkes.
3. Da, wo sie in der Sohlenplatte vorhanden sind, Zugrundegehen der Telodendrienkerne.
4. Vermehrung der Sohlenkerne und Vergrößerung der Sohlenplatte durch Hypertrophie des Sarkoplasmas.

Innerhalb der peripheren Nervenfasern spielen sich ähnliche Veränderungen ab. Das Neurofibrillengerüst des Achsenzylinders fragmentiert sich, fällt in größere und kleinere Tropfen auseinander und verschwindet schließlich vollkommen. Die Markscheiden fallen ebenso der Degeneration und Desintegra-

tion anheim, bilden Schollen und Tropfen von chemisch anderer Zusammensetzung als das ursprüngliche Myelin, werden von Phagocyten aufgefressen und verschwinden, obwohl viel später als die Trümmer des Achsenzylinders, schließlich auch. Äußerst wichtige Veränderungen spielen sich in den Kernen und Zelleibern der Schwannschen Scheide ab.

Büngner beschrieb, im Jahre 1891, die mitotische Vermehrung und die phagocytäre Tätigkeit der Schwannschen Zellen in dem degenerierenden Nervenabschnitt und die Bildung der protoplasmatischen Zellbänder innerhalb der Henleschen Scheide aus den Schwannschen Zellen des Neurilemmas, welche zu Ehren ihres Entdeckers die Büngnerschen Bänder genannt wurden. Die Bildung dieser protoplasmatischen, kernhaltigen, innerhalb der Henleschen Scheide der Nervenfasern gelagerten Zellbänder wurde auch von G. C. Huber, Cajal, Nageotte, Boeke und andern beschrieben, aber während Spielmeyer (1928) und Boeke (1930-35) annehmen, daß nach ihrer Meinung die Schwannschen Zellen der Büngnerschen Bänder immer in syncytialem Zusammenhang bleiben, ist Cajal vielmehr von der Selbständigkeit der zelligen Elemente überzeugt (1928), auch wenn er sagt, daß die Frage des syncytialen Zusammenhanges an den Präparaten fast unlösbar sei.

In einer zweiten Frage von fundamentaler Wichtigkeit gehen die Ansichten der Forscher auseinander, nämlich in jener betreffend das Neuroplasma der Achsenzylinder. Geht das Neuroplasma der Achsenzylinder bei der Ausbildung der Büngnerschen Bänder zugrunde samt den Neurofibrillen, oder geht das Neuroplasma in die Bildung der Büngnerschen Bänder auf?

Boeke antwortet in folgender Weise: «Mir scheint, daß wir in der sekundären Degeneration nach Durchschneidung nicht so ohne weiteres eine völlige Vernichtung des abgetrennten Nervenfortsatzes zu sehen haben, sondern nur eine Veränderung, wobei der Leitungsmechanismus, die neurofibrilläre Differenzierung des Protoplasmas und die Bildung der für die bestimmt gerichtete Leitung der Erregung (vgl. Boeke, 1926, 1929) offenbar wichtigen zweiten Phase, das wasserreiche Neuroplasma, zugrunde geht, der Nervenfortsatz als solcher jedoch bestehen bleibt und zusammen mit dem Protoplasma der Scheidenzelle das für die Wiederherstellung der Funktion so überaus wichtige Büngnersche Band bildet (20).

Cajal behauptet dagegen, daß der ganze abgetrennte Achsenzylinderfortsatz der vollkommenen Vernichtung anheimfällt und sagt zur oben erwähnten Hypothese von Boeke: «Boeke glaubt, daß im Laufe der Wallerschen Degeneration das Protoplasma des Axons erhalten bleibe, um mit dem Plasma der Schwannschen Zellen eine gemeinsame Masse zu bilden, aus der sich die neuen Bahnen herausdifferenzieren sollten. Diese Vermutung, die außerdem noch ein Zurückkehren zu der so oft widerlegten Autoregeneration bedeutet, steht in schroffem Gegensatz zu allen exakten Forschungsergebnissen, die über das

Eindringen der Sprößlinge vom zentralen Stumpf in die Schwannschen Scheiden des peripherischen Teils gewonnen wurden» (21).

Die Lösung dieser Frage führt uns zum folgenden Abschnitt dieser Abhandlung.

b) Der Regenerationsvorgang

Nach den ersten klassischen Beobachtungen und Entdeckungen von Fontana am Ende des 18. Jahrhunderts haben wenige Probleme der Biologie so sehr den wissenschaftlichen Geist zu immer neuer Forschung angeregt wie die Frage der Nervenregeneration. Das der vorzüglichen Arbeit A. Perroncitos aus dem Jahre 1908 über die Regeneration durchschnittener Nerven beigelegte Literaturverzeichnis enthält über 3000 Namen. Seitdem sind noch eine beträchtliche Anzahl hinzugekommen.

Man lernte die Degeneration des durch die Nervendurchschneidung von seinem trophischen Zentrum getrennten peripheren Nervenabschnittes kennen, man beobachtete, wie, von dem zentralen Stumpfe ausgehend, die Nervenfasern nach einer bestimmten Zeit wieder auszuwachsen anfangen, wie sie in die alte Bahn des degenerierten peripheren Nervenstückes hineindringen, das ursprüngliche Endgebiet des Nerven wieder erreichten und so eine funktionelle Heilung ermöglichten.

Die klassischen Experimente Wallers gaben der Forschung eine sichere Grundlage, die anatomische Forschung blieb aber längere Zeit hindurch mit ihren Ergebnissen weit hinter den Errungenschaften der physiologischen Studien zurück. Das physiologische Experiment gab sicheren Aufschluß, die histologischen Untersuchungsmethoden waren noch zu wenig weit vorgeschritten, als daß sie erlaubt hätten, die feineren Nervelemente in situ färbereich zu differenzieren und so der anatomischen Untersuchung zugänglich zu machen.

Und so kam es, daß man anfang, aus physiologischen Experimenten Schlußfolgerungen über anatomische Verhältnisse und anatomische Details zu ziehen. Erst in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts hat die anatomische Forschung mit Hilfe der verfeinerten histologischen Färbemethoden wieder ihre eigenen Bahnen gehen können. Es versteht sich dabei von selbst, daß in dem Kampfe um die Neuronenlehre auch die Erscheinungen der Regeneration in den Kreis der Diskussionen einbezogen wurden.

Die Untersuchungen Büngners schienen der Lehre der Polygenisten und der besonders von physiologischer Seite aufgestellten und durch physiologische Experimente gestützten Lehre der autogenen Nervenregeneration eine sichere Stütze zu verleihen, die Beobachtungen von His, Forel, Cajal und andern dagegen schienen darauf hinzudeuten, daß die Lösung mehr in der Richtung der monogenetischen zentrogenetischen Theorie zu suchen war. So ließ sich

noch im Jahre 1907 auch für die Regeneration der Nervelemente behaupten, daß die Lösung entweder in dem Polygenismus oder in dem Monogenismus zu suchen sei. Nach der autogenetischen Auffassung bilden sich die regenerierenden Nervenfasern an Ort und Stelle durch fibrilläre Differenzierung und sukzessive Umbildung der zu den Büngnerschen Bändern umgeänderten Zellen des Neurilemmas der alten degenerierten Nervenfasern, allerdings meistens im Anschluß an die Ausbildung der Nervenfasern in dem zentralen Nervenstumpfe, und diese lokalen Differenzierungsprodukte, kettenartig hintereinander gelagert, kommen miteinander zur Verschmelzung, um so eine kontinuierliche neue Nervenfaser aufzubauen (Kettentheorie, vertreten durch Henriksen, 1915, Edinger, 1918, Bethe, 1897, 1903, 1922, und Spielmeyer, 1922, 1928).

Bethe betrachtete es noch 1922 als sichergestellt, daß sich ein peripherischer, von seinem Zentrum dauernd abgetrennter Nerv aus sich selbst heraus regenerieren kann.

Nach der zentrogenetischen Auffassung regenerieren sich die Nervenfasern nur und ausschließlich als Verlängerung von den Fasern des zentralen Nervenstumpfes aus. Sie wachsen von den Fasern des zentralen Nervenstückes, entweder des bei der Operation zielbewußt durchschnittenen Hauptnerven oder der zu gleicher Zeit zufälligerweise verletzten kleineren Nervenäste (kollaterale Regeneration) aus in das Narbengewebe ein und von hier aus in die peripheren Nervenabschnitte, entweder in die röhrenförmigen alten degenerierten Nervenfasern oder in das interstitielle Bindegewebe, bis sie, am Ende der Nervenbahn angelangt, das Endgebiet erreichen (Auswachsungstheorie). (Abb. 8, S. 86.)

Die ausgedehnten Untersuchungen von Perroncito (1908), Marinesco (1909), Cajal (1905–14) und Boeke (1916, 1930) über die Regenerationserscheinungen, die glänzenden Experimente von R. Granville Harrison (1910–11), die Erscheinungen der Nervenproliferation in vitro (Levi, 1911, 1927; Marinesco, 1912–14; Mosa, 1928; Grigorieff, 1929–31 und andern), die Schnürungsversuche von Weiss, haben Stück für Stück die polygenetische Kettentheorie ihrer Stütze beraubt. Alle diese Experimente haben der (physiologischen) Theorie der autogenen Regeneration ihre hypothetische anatomische Basis entzogen, und so kann man heute wohl sagen, daß bei der Regeneration wie bei der embryonalen Nervenfaserbildung die regenerierenden Nervenfasern nur und ausschließlich von den zentralen Stümpfen der durchschnittenen Nervenfasern auswachsen, in die periphere Bahn eindringen und so ihr Endgebiet erreichen. Die Frage ist nur, auf welche Weise tun sie das?

Die alte Hissche Neuroblastentheorie, deren hauptsächliche Verfechter besonders Cajal und seine Schule sowie die amerikanischen Explantationsforscher (R. G. Harrison, geb. 1870; M. Thomas Burrows, geb. 1884; H. Warren Lewis, geb. 1870) geworden sind, löst das Problem in der einfachsten Weise. Die

Neuroblasten sind frei liegende selbständige Gebilde (His). Sie senden ihre Zellfortsätze selbständig aus, und diese wachsen als Nervenfasern frei in den Interstitien der umliegenden Gewebe weiter, zuerst in den Interstitien der Gliazellen, dann in den Interstitien des Bindegewebes, bis sie ihr Endorgan erreicht haben. Erst später, wenn sie schon zu den losen Bündelchen der rudimentären Wurzeln vereinigt sind, erscheinen jene zellulären Hüllen rätselhafter Herkunft (Lemnoblaster, Leitzellen oder Plasmodesmen). (Abb. 9, S. 86.)

Auch bei der Regeneration wachsen die regenerierenden Nervenfortsätze frei in das Narbengewebe aus, und auch da, wo sie in den peripheren Nervenabschnitt von den protoplasmatischen Büngnerschen Bändern angezogen werden (Neurotropismus von Cajal, Hodogenese von Dustin) bewahren sie vollkommen ihre Unabhängigkeit und Selbständigkeit und gleiten nur an den peripheren Schichten des Protoplasmas der Büngnerschen Bänder entlang, um so auf kürzestem Wege ihr Endgebiet zu erreichen.

Wie bei der embryonalen Nervenbildung die Schwannschen Zellen sich nur als eine Schutzhülle an die Oberfläche der auswachsenden Nervenfasern anschmiegen, so bleiben auch bei der Regeneration der durchschnittenen Nerven die auswachsenden Achsenzylinder, obwohl sie den Büngnerschen Bändern als Wegweiser folgen, doch von diesen Gebilden, in einem gewissen Sinn, völlig unabhängig.

Diese Sätze der Auswachsungstheorie erhielten eine wichtige Stütze durch die wundervollen Experimente Harrisons und seiner Mitarbeiter. Obwohl Harrison in seinen ersten Untersuchungen (1901) über die embryonale Nervenbildung bei *Salmo salar* angab, daß auswachsende Nervenfortsätze der Neuroblasten die Gliazellen aushöhlen, also durch die Gliazellen hindurchwachsen, hat er doch immer die vollkommene Unabhängigkeit der auswachsenden Neuroblastenfortsätze betont. Es gelang ihm zu zeigen, daß nach Entfernung der Ganglienleiste, aus der sich später die Schwannschen Zellen entwickeln, bei jungen Froschembryonen, die ventralen motorischen Nervenfasern sich trotzdem entwickeln und die Myotome erreichen, aber als völlig kernlose Faserstränge, ohne Schwannsche Zellen.

Weiterhin sah Harrison nach Excision eines Teiles der Rückenmarkanlage und Ausfüllung der entstandenen Lücke durch ein Blutgerinnsel die Nervenfortsätze der Neuroblasten ungehindert in das Blutklümpchen hineinwachsen, während Cajal (1907) in einigen Fällen die Nervenfortsätze der Neuroblasten bei jungen Entenembryonen nicht in die Medullaranlage, sondern frei in den Raum des *Canalis centralis* der Medulla hineinwachsen sah.

Solche Fälle führen uns schon zu den äußerst merkwürdigen Ergebnissen der in den letzten Jahrzehnten von verschiedenen Forschern angestellten Versuche über die Explantation der Gewebelemente, die Entwicklung und das Wachstum der Zellen *in vitro*.

Nach Excision kleiner Partikelchen des Medullargewebes junger Froschembryonen sah Harrison (1910), nachdem er die Stückchen in Froschlymphe unter einem Deckglase suspendiert hatte, wie von den Neuroblasten, welche in den Gewebspartikelchen enthalten waren, feine Fortsätze gebildet wurden, die an ihren Enden typische «cônes de croissances» trugen und bis über einen Millimeter lang werden konnten. Braus (1911) und besonders Ingebrigtsen (1913, 1916) wiesen nach, daß nach Durchschneidung dieser Filamente der periphere Abschnitt in typischer Weise degeneriert. Burrows wies (1911) in den auswachsenden Filamenten Neurofibrillen nach. Harrison konnte, als Schlußbetrachtung seiner Arbeit von 1913, sagen, daß «as far as it concerns the development of the nervous system, the work on the cultivation of tissues may be said without reserve to have completely proved the correctness of the conception of His and Ramón y Cajal» (22). Diese Auffassung bestätigt er wieder in seiner Arbeit von 1924, in welcher er angibt, «definitely and unequivocally» bewiesen zu haben, daß im Embryo die Nervenfasern ohne jede Mithilfe der Schwannschen Zellen aus den Neuroblasten auswachsen.

Die Untersuchungen aber von Levi und seinen Schülern sowie Lawrentjew und Grigoriew haben gezeigt, daß auch in den Gewebskulturen die Fortsätze der einzelnen Neuroblasten miteinander anastomosieren können. Wir werden später noch auf diese Ergebnisse zurückkommen, nachdem wir die Auffassung von Held kennengelernt haben.

Eine völlig entgegengesetzte Auffassung wird besonders von Held und seinen Anhängern vertreten. Wie wir bei der Erörterung der genetischen Frage schon gesehen haben, sagt Held (1909, 1929), daß die Neuroblasten mit den Zellen ihrer Umgebung durch feine protoplasmatische Fortsätze (Plasmodesmen) verbunden sind. Die auswachsenden Neurofibrillenzüge der Achsenzylinderfortsätze benützen nur diese Plasmodesmen zum Weiterwachsen, sie liegen also ausschließlich intraplasmatisch. Durch die Plasmodesmen wird eine plasmatische Verbindung zwischen Zentralnervensystem und Endorgan gebildet, und diese wird vom Nervenfortsatz einfach benützt. Der von den Neuroblasten ausgesandte Nervenfortsatz wächst nach Held nicht nur intraplasmatisch, sondern er nimmt dabei Stoffe aus dem Protoplasma auf, so daß die Masse der Plasmodesmen allmählich in die Nervensubstanz aufgeht. Die Bedeutung der Neuroblasten ist nach Held eben diese, die vorhandenen Plasmodesmen, welche sie untereinander wie mit den verschiedenartigsten Gewebszellen verbinden, in Neurodesmen umzuwandeln. Die Plasmodesmen werden also beim Weiterwachsen der Nerven aufgebraucht, verzehrt, und so wird es möglich, daß die Nervenfortsätze scheinbar innerhalb der leeren Räume, in Gewebsspalten liegen und nur an ihrem angeschwollenen Ende von einer deutlichen protoplasmatischen Hülle umgeben sind.

Nach Held ist bei der Regeneration der Vorgang im Grunde genau derselbe.

Die Zellen des Narbengewebes bilden die Geleitzellen für die aus dem zentralen Nervenstumpf auswachsenden Fasern; in den zu den Büngnerschen Bändern umgewandelten Schwannschen Zellen der peripheren Nervenabschnitte finden die auswachsenden Nervenfortsätze die plasmatische Bahn, welche sie zu den verschiedenen Organen hinführt. Diese plasmatische Bahn bildet dann nach Held das Substrat für das Wachstum der neuen Nerven. Die Nervenfortsätze wachsen nicht an der Oberfläche der Zellbänder, sondern innerhalb des Protoplasmas der Büngnerschen Bänder weiter.

Im Grunde finden wir dieselbe Auffassung bei Hedinger (1918) und Peterfi (1930). Der letzte Autor kommt zu dem Schluß, daß im Sinne von Held das ganze Gefüge der Leitungsbahnen aus einem Neurencytium besteht, daß die Neuroblasten, aus denen die Neurofibrillen und das Neuroplasma entstehen, den primären Faktor dieser Entwicklung darstellen, daß diese aber nicht die alleinigen Bausteine des Nervengewebes sind. Die Nervenbahnen sind aus einem Encytium, d. h. aus Neurofibrillen, Axoplasma und dem Protoplasma des Leitgewebes aufgebaut, und die Endorgane ebenso aus Neurofibrillen, Axoplasma und dem Protoplasma des Innervationsgebietes.

Zugunsten der Heldschen Anschauungen hat sich auch Karl Bauer (1932) ausgesprochen. Er gelangt mit Gewebskulturen *in vitro* zu folgenden Resultaten: Die frei aus den Nervenzellen auswachsenden Axone sind nur Anfangsstadien einer Entwicklung, die dann über einfache, zunächst noch übersichtliche Anastomosenbildungen zu komplizierteren Netzbildungen fortschreitet. Bei reiferen Kulturen bilden sich sogar spezifische Anschlußapparate aus, welche den Endfüßen Helds entsprechen und aus denen feine Protoplasmafäden in die innervierte Zelle eindringen. Bauer sah sogar, daß die Dendriten miteinander und mit den Kollateralen der Achsenzylinder Netze bilden.

Diese Auffassung von Held über Entwicklung und Wachstum des Nervengewebes blieb nicht ohne Widerspruch.

Cajal sagte noch in seinen letzten Arbeiten (1928, 1934), er würde die Annahme von Held sehr gerne teilen, wenn ihre Wahrscheinlichkeit durch verschiedene Tatsachen nicht beeinträchtigt wäre, und die Neuronenlehre selbst würde dadurch – vorausgesetzt, daß das Protoplasma jener Leitzellen sich weder in die Neurofibrillen noch in das Neuroplasma fortsetze – nicht im mindesten berührt.

Die folgenden Tatsachen sprechen aber gegen die Annahme Helds: Erstens vermögen die vordringenden Axone durch die mesodermalen Interstitien ganz frei vorzuwachsen, sehr oft schmiegen sie sich während ihres Vordringens gegen die Peripherie an die Bindegewebszellen an, auf denen die Wachstumskeule weitergeleitet, kraft einer von Loeb (1902) und Harrison (1906–10) gut erforschten Erscheinung von Stereotropismus, den Cajal sowohl in den Embryonen als auch bei den Nervensproßlingen der Narben bei der Regeneration unzählige Male bestätigen konnte. Dann schreibt Cajal: «Bei der Kenntnis dieser

wohlbekannten Eigenschaft und der abwechslungsreichen Formen der Leitzellen und Plasmodesmen wirkt es gar nicht überraschend, wenn jemand einen frei verlaufenden, aber sich an die erwähnten Elemente eng anschmiegenden Neurit so auffaßt, als wenn er in ihrem Zellkörper selbst läge» (23). Dabei gibt es aber Fälle, wo die Unabhängigkeit der vorwachsenden pfadsuchenden oder explorierenden Neuriten über alle Zweifel erhaben ist. (Abb. 9, S. 86.)

Zweitens bewiesen die Gewebszüchtungsversuche von Harrison und seiner Schule, die von Burrow (1910), Levi (1911ff.), Marinesco (1912-14), Ingebrigtsen (1913) und andern bestätigt wurden, die Fähigkeit der mit Wachstumskeulen versehenen Fasern, im künstlichen Nährplasma vorwachsen zu können, wobei sie sich auch den Fibrinfädchen, den proliferierenden Mesodermzellen oder anderen Nervenfasern anschmiegen (gegenseitiger Stereotropismus von Cajal): eine Erscheinung, die, nach Cajal, den Anschein von interneuritischen Anastomosen erwecken kann, wie es auch Levi zugegeben hat. Dabei behauptet Levi (24), daß er in einigen Nervenkulturen Anastomosen zwischen verschiedenen Neuronen beobachten konnte.

«Vorausgesetzt», sagt Cajal, «daß der italienische Gelehrte nicht irgendeine innige Faserverklebung als eine Anastomose angesehen hat, darf es nicht vergessen werden, daß die Explantation von Rückenmarkstücken in künstliche Medien für die Entwicklung und für das Wachstum abnorme Bedingungen schafft, die dann auf die innewohnenden Triebkräfte der Sprößlinge störend einwirken können ... Übrigens könnte aber niemand die große theoretische Bedeutung der Nervenfasierzüchtung für den Nachweis der innewohnenden Möglichkeiten der isolierten Neurone und ihre Anpassungs- und Reaktionsfähigkeit in Gegenwart von fremden Medien leugnen» (25).

Mosa (1919), Grigorieff (1929-31) sahen auch Anastomosen und Netze in ihren Kulturen *in vitro*, Grigorieff sah sie nur im Innern der Explantate, dagegen im umgebenden Plasma nie. Er beschreibt, wie Olivio (1927), auswandernde Neuroblasten und bestätigt das Vorhandensein von Wachstumskeulen, wie sie auch bei den regenerierenden Nervenfasern zu sehen sind.

Ähnliche Erscheinungen von freiem Vorwachsen sah Cajal im Ependym und anderen mit Plasma gefüllten Höhlungen (1928). In den Implantaten von sehr jungen Ganglien gelang es ihm, künstliche Nerven zu züchten, die ohne jede Zellbegleitung durch die Ganglienhülle hindurchtraten (1928).

Endlich erscheint Cajal *a priori* unwahrscheinlich, daß die pfadsuchenden Fasern, welche infolge ihrer weichen Konsistenz verschiedene Biegungen und Abweichungen erleiden, wenn sie erst die basale Membran erreichen und später im perimedullären Mesoderm fortschreiten, eine Reihe von nicht-tubulären Leitzellen oder mesodermalen Elementen durchbohren können.

Bei der Regeneration konnte Cajal (1928), in Übereinstimmung mit den Befunden Perroncitos (1907), Marinescos (1906, 1919), Tello (1907-11) und

ändern beweisen, daß die im peripheren Stumpf erscheinenden Nervensproßlinge ein Ergebnis des Wachstums und der Verästelung der Axone des zentralen Stumpfes sind und daß zwischen den unzähligen neugebildeten Fasern, die sich in der Narbe und im peripherischen Stumpf befinden, keine einzige Anastomose zu entdecken sei. Alle sind, nach Cajal, genau wie bei den Embryonen, mit einem Wachstumskegel oder einer kleinen olivenförmigen Anschwellung versehen. Der olivenförmige Wachstumskegel ist im peripherischen Stumpf nur dann zu sehen, wenn das Axon ohne Hindernisse durch die detritusfreie Schwannsche Scheide ziehen kann; falls sich die Abräumung der Myelinreste noch nicht vollzog, hypertrophieren diese Kegel und splintern sich auf, indem sie, verwickeltste Figuren bildend, die lipoiden Tröpfchen umranden. Diese eigentümlichen Formen, deren theoretische Bedeutung Cajal so unverkennbar scheint, kann man nur beim Eintritt der Sproßlinge in den peripherischen Stumpf in frühen Phasen beobachten.

Nach Cajal (1908, 1928), Lugaro (1906) und Tello (1923) wächst die größte Mehrzahl der Fasern in die Schwannschen Röhren des peripheren Nervenstumpfes hinein, weil sie auf chemotaktischem Wege von den Büngnerschen Bändern angezogen werden. (Neurotropismus oder das durch chemotaktische Substanzen und äußere Vorgänge veranlaßte Wachstum der Nervenzellen, Tello 1923.) – Die regenerierenden Nervenfasern treten aber nach Cajal (1908) und Tello (1907) nicht in völlige Verbindung mit dem Protoplasma dieser Bänder, sondern schmiegen sich ihnen sozusagen nur in der oberflächlichen Schicht an, so daß man glauben könnte, daß die neugebildeten Fasern niemals in dem die Büngnerschen Bänder umgebenden Flüssigkeitsraum, sondern innerhalb der peripheren Schicht des Protoplasmas verlaufen. Auch in seiner letzten großen Arbeit über die Regeneration (1928) versichert Cajal, daß die eindringenden Nervensproßlinge außerhalb des Protoplasmas der Büngnerschen Bänder verlaufen.

Nach Boeke (1916, 1921), Bielschowsky (1917), Spielmeyer (1928) und andern verlaufen die jungen Neurofibrillenzüge immer innerhalb des Protoplasmas der syncytialen Büngnerschen Bänder.

Boeke findet in seinen Präparaten konstant, daß das Protoplasma der gewucherten und zu einem Syncytium konfluierenden Schwannschen Zellen, welche die Büngnerschen Bänder bilden, den ganzen Raum der Schwannschen Röhren ausfüllt. Nur ist das Protoplasma immer vakuolisiert, und die Vakuolenwände können äußerst dünn sein. Sobald nun die Protoplasmaleiber etwas schrumpfen, reißen die zarten Vakuolenwände durch, und es flottiert das Protoplasmaband scheinbar ganz frei in den Raum der Schwannschen Röhre. Da durch die ziemlich rohe Behandlungsweise der neurofibrillären Silberpräparate eine Schrumpfung der Protoplasmaleiber nicht zu vermeiden ist, lassen sich, nach Boeke, die Meinungen von Tello und Cajal, die in den Schwannschen Röhren ein zentrales,

kompaktes, flottierendes Band in einem mit Flüssigkeit gefüllten Raum beschrieben haben, erklären. Nach Boeke liegen die Neurofibrillenstränge immer innerhalb des Protoplasmas und auch bei hochgradiger Vakuolisierung noch immer intraprotoplasmatisch, nur liegen sie dann auffallend oft innerhalb der dünnen Vakuolenzwischenwände (26).

Boeke konnte in derselben Arbeit, im Gegensatz zu Bethe und in Übereinstimmung mit Tello, bestätigen, daß es Neurofibrillenstränge gibt, welche bei dem Eindringen in den peripheren Nervenstumpf nicht in eine Schwannsche Röhre hineinwachsen, sondern frei im perineuralen oder endoneuralen Bindegewebe ihren Weg suchen. Solche Fasern können nicht nur große Strecken zurücklegen, sondern auch wie die anderen Nervenfasern mit den Muskelfasern in Verbindung treten und auf diesen anscheinend vollkommen funktionsfähige Endorgane bilden. Er konnte aber den Befund von Tello nicht bestätigen, daß diese Fasern selbständig in den Gewebsspalten verlaufen. Er glaubt vielmehr, daß sie von einer äußerst zarten Scheide umgeben sind, welche ihrerseits wieder mit dem Neurilemma der ursprünglichen Nervenfaser in Verbindung steht.

Boeke hat auch bei den Neubildungsvorgängen auf die Proliferationserscheinungen von seiten der Schwannschen Zellen hingewiesen. Nageotte hatte schon (1911, 1916) angegeben, daß er die regenerierenden Neurofibrillenzüge niemals frei, sondern vom Anfang an innerhalb eines Syncytium eingeschlossen fand. Boeke bestätigte diese Ergebnisse und konnte für den Fall der neuromuskulären Spindel bei der Regeneration die Ausbildung eines richtigen Leitgewebes nachweisen und dabei die intraprotoplasmatische Lage der feinen Nervenfasern im Protoplasma von Geleitzellen feststellen. Es handelte sich dabei um Zellen anscheinend bindegewebiger Herkunft, welche sich an die schon vorhandenen, proliferierenden Schwannschen Zellen anschließen.

Die glänzenden Experimente der Explantationsforscher und die Gewebeskulturen derselben haben uns gezeigt, daß die Nervenfasern selbständig, ohne Mithilfe anderer Elemente auswachsen können. Dabei wachsen dann aber die Nervenfortsätze geradlinig aus, ohne zielbewußte Veränderung ihrer Richtung. Sobald eine bestimmte Richtung eingehalten werden muß, ist ein dieses Richtung bestimmendes Leitgewebe nötig, wie es Boeke, Nageotte und Dustin so deutlich und nachdrücklich betont haben, wenn man nicht wie Cajal und Tello diese Erscheinungen auf chemotaktisch wirkende Substanzen zurückführen will. Sobald die alte periphere Bahn erreicht ist, finden die auswachsenden Nervenfasern in den Schwannschen Röhren die «tubes orientateurs» (Cajal), die leitende Bahn, um dem Endgebiet entgegenzuwachsen. Für das Wachstum der regenerierenden Fasern hat die intraprotoplasmatische Lage der Nervenfasern und überhaupt das Geleitgewebe nur sekundäre Bedeutung. An und für sich hat das nichts Befremdendes, denn sogar die überzeugtesten Verfechter der Neuronenlehre sind, obwohl sie das Vorkommen freier, selbständig verlaufen-

der Nervenfasern immer wieder betonen, doch dann und wann gezwungen, eine intraprotoplasmatische Lage der Neurofibrillenstränge anzunehmen. So kann die intraprotoplasmatische Lage der sich ausbildenden oder regenerierenden motorischen Endigungen im Sarkoplasma der Muskelfasern doch kaum angezweifelt werden. Die Neuronenlehre gibt auch prinzipiell die intraprotoplasmatische Lage der Neurofibrillen im Protoplasma der Sinneszellen und Geleitzellen zu, vorausgesetzt, daß dieses Protoplasma an der Bildung von Neuroplasma nicht beteiligt ist.

Wenn wir dann bei Tello in seiner späteren Arbeit über den Einfluß des Neurotropismus bei der Regeneration im Zentralnervensystem (1923) die Beschreibung eines neugeformten Bindegewebes lesen, eines Bindegewebes, das leicht zu folgende Wege für die regenerierenden Nervenfasern bildet, so will es uns scheinen, daß auch im Lager der überzeugtesten Neuronisten, wie Cajal und seiner Schüler, ein Platz für die Annahme der oben erwähnten Anschauungen Dustins und Boekes (Hodogenese) eingeräumt ist.

Was feststeht, ist die Tatsache, daß die Nervenfasern als Fortsätze der Nervenzellen auswachsen, und wenn Held meint, die protoplasmatische Hülle der Nervenfasern bedinge an und für sich das Weiterwachsen der Fasern und es finde eine Differenzierung in loco im Protoplasma dieses Gewebes statt, welches dabei in die Nervenfaserbildung aufgehe, so kann man ihm wohl darin nicht folgen, sondern wird man sich eher Harrison anschließen und die Auffassung vertreten, das zarte, blaße, wasserreiche Protoplasma der Plasmodemen sei wohl nicht das geeignete Substrat zur Ausbildung des Neurofibrillengerüsts der Nervenfasern. Auch die Ausbildung der motorischen Endplatte, die Bildung der neurofibrillären Endverästelungen im Sarkoplasma der Muskelfaser besonders bei der Regeneration zeigen Bilder, welche damit nicht in Übereinstimmung zu bringen sind. Daß aber nutritive Funktionen dabei eine Rolle spielen, ist wohl annehmbar; das hat aber mit einer Differenzierung des umgebenden Substrates in loco zu Neurofibrillen nichts zu tun.

Nach diesen Betrachtungen kann man sich auch der Meinung Cajals anschließen und sagen: «Die Theorie der Autoregeneration des peripherischen Stumpfes mit Hilfe der proliferierenden Schwannschen Zellen erwies sich also als unhaltbar. Diese Zellen verrichten andere Funktionen beim Ernährungsvorgang und bei der Orientierung der neuen Axonen» (27).

Der Zellkörper kann nach Cajal nicht Fortsätze, die manchmal eine beträchtliche Länge erreichen und in weit von den Zentren entfernten Gebieten verweilen, ernähren. Diese Ernährung der Neuriten geht im entsprechenden Bereich mit Hilfe des interstitiellen Plasmas vonstatten. Cajal erinnert daran, daß beim Regenerationsvorgang aus einem einzigen Neurit Hunderte von bemerkenswert kräftigen Sprößlingen entstehen können. «Aus diesem Grunde», sagt er, «hat die Auffassung von Heidenhain viel Wahrscheinlichkeit an sich.

Er nimmt nämlich an, daß der kerntragende und mit Nissl-Schollen versehene Abschnitt des Neurons seine Wirkung nicht durch Diffusion einer stofflichen Substanz, sondern durch das Entsenden eines besonderen Impulses, der sich vom funktionellen, sensiblen oder motorischen Strom unterscheidet, entfaltet (histodynamischer Impuls).» Zum Beweise für diese Auffassung erinnert Cajal an seine Versuche von Nervendurchtrennungen, die zugleich mit einer Ligatur des Nerven verbunden waren. Er konnte zeigen, daß «die strangulierten Axone hochgradig verschmälert wurden, so daß ihr Kaliber nur ein Drittel oder Viertel der ursprünglichen Dicke erreichte. Aber dies stört die regenerative Fähigkeit derselben wenig oder gar nicht, wenn sie unterhalb der Ligatur durchschnitten werden. Hieraus folgt, daß, falls die zentralen motorischen oder sensiblen Neurone irgendein Ferment oder einen Katalysator, der die Ernährung, Hypertrophie und Hervorsproßen der Sprößlinge der Narbe anspornen würde, zu der Durchtrennungsstelle schickten, so wären diese Sproßen in unserem Fall sehr verkümmert, wenn nicht der Turgeszenz und des Neurokladismus ganz beraubt. Dagegen erklärt sich diese Erscheinung sehr klar mit Hilfe der Heidenhainschen Auffassung, obwohl der Mechanismus des Vorganges selbst uns verborgen bleibt. Wenn die mechanische Wirkung der Unterbindung zu stark ist, wie dies an der Oberfläche des Nerven der Fall ist, so sterben selbstverständlich die Neuriten ab und der zentrale Stumpf bringt oberhalb der traumatischen Durchtrennung eine große Menge von Sprößlingen, darunter viele rücklaufende, hervor. Die erwähnte Annahme ist besonders auf die vollentwickelten und jungen Nerven anwendbar ...» (28).

Das plötzliche Aufhören des zentralen dynamischen Einflusses würde nach Cajal auch jene Degenerationerscheinungen erklären, die an gewissen, für die gleiche Funktion einander zugeordneten Elementen auftreten. Einen weiteren Beweis des innigen Zusammenhanges zwischen den koordinierten Zellen lieferte Lawrentjew (1926) mit der Beobachtung, daß die Tastzellen des Grandyschen Organs (Tastkörperchen bei Vögeln) nach Trigeminusdurchtrennung rasch degenerieren. Besonders die Mitochondrien dieser Zellen sollen schon sehr früh höchst kennzeichnende Erscheinungen von Zerfall und Verlagerung darbieten.

In dieser Beziehung sind, nach Cajal, die raschen Umwandlungen der Schwannschen Zellen im peripherischen Stumpf der durchschnittenen Nerven überaus beweiskräftig. Diese und andere Erscheinungen der funktionellen Solidarität könnten vielleicht im allgemeinen durch die Entdifferenzierung der untergeordneten Zellen erklärt werden, die im normalen Zustand zur Erhaltung ihrer spezifischen Struktur von den betreffenden trophischen Zentren irgendeinen dynamischen Reizstoff erhalten sollen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Auch wenn der Mechanismus der Wirkungsweise des Kerns und anderer Aufbauelemente noch immer ein Rätsel

bleibt, so ist der anregende Einfluß des Zellkörpers auf die normalen oder im Wachstum befindlichen Fortsätze nicht zu leugnen. Dieser Einfluß wurde noch in letzter Zeit durch die glänzenden Abschnürungsversuche von Weiss bestätigt. Er konnte in der Tat zeigen, daß oberhalb der Ligatur der zentrale Stumpf des unterbundenen Nerven eine Schwellung erfuhr, daß also eine Ansammlung von Neuroplasma aus der Zelle stattfand, die mit der Auflösung der Ligatur zum Verschwinden kam.

ANMERKUNGEN

- ¹ Siehe Karl Deiters, S. 24.
- ² H. Held, Beiträge zur Struktur der Nervenzellen, Arch. f. Anatomie 1897.
- ³ Handbuch der Neurologie, v. Bumke und Foerster, Bd. 1, Berlin 1935.
- ⁴ Held, Die Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium und ihr heutiger Stand, 1929.
- ⁵ Cajal, Die Neuronenlehre, Handbuch d. Neurol., Bd. I, Berlin 1935, S. 933 f.
- ⁶ l. c. S. 935.
- ⁷ l. c. S. 936.
- ⁸ Held, Die Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium und ihr heutiger Stand. Fortschr. naturwiss. Forschung, 1929, S. 23.
- ⁹ Die Neuronenlehre, 1935, S. 951.
- ¹⁰ Cajal, Morfologia y connexiones de los elementos nerviosos de las aves. Rev. trim. de histologia norm. y pat. Barcelona 1888.
- ¹¹ Cajal, Die Neuronenlehre, S. 893 ff.
- ¹² Cajal, Die Neuronenlehre, S. 944 ff.
- ¹³ Donaggio, Il reticolo fibrillare endocellulare. Riv. sper. Freniatr., 1904, S. 427.
- ¹⁴ Die Neuronenlehre, S. 935, 951 ff.
- ¹⁵ Die Neuronenlehre, S. 954.
- ¹⁶ Bocke, The Nature of the interneuronal synapses. Proc. roy. Acad. Sci. Amsterdam 1929, und: Nervenregeneration, in Handbuch der Neurol. Bumke und Foerster, Berlin 1935.
- ¹⁷ Held, Die Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium. Fortschr. der Naturw. Forsch. 1929, S. 27.
- ¹⁸ l. c. S. 28.
- ¹⁹ Die Neuronenlehre, S. 957.
- ²⁰ Bocke, Nervenregeneration. Handb. d. Neurol. von Bume und Foerster, Berlin 1935, S. 1018, Bd. 1.
- ²¹ Cajal, Die Neuronenlehre, S. 969.
- ²² Transactions of the Congress of Amer. Physicians and Surgeons, vol. 9 (1913).
- ²³ Die Neuronenlehre, S. 958.
- ²⁴ Trattato di Istologia, 1927.
- ²⁵ l. c. S. 959.
- ²⁶ Bocke, Studien zur Nervenregeneration, 1916.
- ²⁷ Die Neuronenlehre, S. 962.
- ²⁸ Neuronenlehre, 1935.

F. SCHLUSSBETRACHTUNGEN

Mit Recht konnte Waldeyer vor 60 Jahren auf Grund der Arbeiten von His, Forel und Ramón y Cajal, einem längst vorhandenen Begriff den Namen geben und sagen, daß das Nervensystem aus zahlreichen untereinander anatomisch wie genetisch nicht zusammenhängenden Nerveneinheiten (Neuronen) besteht, und später annehmen, daß die Neuronen auch eine funktionelle Einheit darstellen, denn alle Beobachtungen sprachen dafür. Was bleibt aber heute noch übrig vom Neuronbegriff?

Waldeyer spricht nicht von Nervenzellen, sondern von Nerveneinheiten: Ein Neuron ist eine anatomisch, genetisch und funktionelle Nerveneinheit, und die Nervenzelle ist nur ein Teil davon. Die Nerveneinheit selbst ist eine Zusammensetzung von verschiedenen Bestandteilen, die durch die Anwesenheit der Nervenzelle zu dieser Einheit gebracht werden. Der Zelleib mit seinem Kern ist für das Erhaltenbleiben und für die Leistungsfähigkeit aller seiner Fortsätze unentbehrlich. Damit ist auch die trophische Einheit des Neurons gegeben. Die Nervenzelle ist vom Neuroblast bis zum vollkommen entwickelten Neuron immer für Wachstum und Leistungsfähigkeit desselben verantwortlich. Das hatten uns schon die Experimente Wallers, Guddens und Forels gelehrt, dasselbe haben wir immer wieder bei der Erörterung der Degenerationsvorgänge und Regenerationsvorgänge bestätigt gesehen, so daß man heute nicht mehr daran zweifeln sollte. Deshalb können wir, mit Cajal, die regenerative oder trophische Einheit des Neurons so formulieren: Nach Durchtrennung des Axons eines Neurons setzt der Körper der Nervenzelle infolge eines bisher unbekannten Einflusses, den Cajal trophisch nennt, den Regenerationsvorgang des Neurits in Gang. Die Schwannschen Zellen und andere Faktoren wirken bei der Ernährung und Orientierung der Axonsprößlinge mit, aber diese können nur aus dem zentralen Stumpf herauswachsen. Es gibt also keine autogene Regeneration.

Das zweite Postulat der Neuronenlehre ist: Das Neuron ist eine anatomische Einheit. Jede Nervenzelle ist ein von den benachbarten Zellen unabhängiges Gebiet, woraus folgt, daß die neuronalen Verbindungen mittelbar, d. h. durch Kontakt erfolgen. Es gibt also weder Anastomosen noch irgendwelche substantiellen Verschmelzungen. Was sagen wir heute dazu?

Wir haben gesehen, daß die intraplasmatische Lage der Nervenendigungen in den innervierten Organen noch keine protoplasmatische Verschmelzung bedeutet, im Gegenteil: Bei der motorischen Endplatte hat man das Vorhanden-

sein einer Unterbrechung und Übertragung der Leitung durch eine spezifische, chemische Substanz deutlich nachweisen können, was logischerweise gegen die Verschmelzung der leitenden neurofibrillären Substanz via periterminales Netzwerk mit den Muskelfibrillen spricht.

Nicht anders stellt sich die Frage für die zentralen axo-dendritischen Verbindungen, aber es sei uns erlaubt, noch ein paar Worte über den Bau des vegetativen Nervensystems vorzuschicken, da in letzter Zeit die bestbegründeten Einwände gegen die anatomische Einheit des Neurons sich auf diese Basis stützten.

Es ist bekannt, daß der sich mit dem Aufbau und den Verrichtungen des sympathischen Systems befassende Physiologe Langley (1911), der dieser Frage zahlreiche Mitteilungen widmete, in Einklang mit den gesichert dastehenden histologischen Tatsachen zwei sympathische Neurone unterschieden hat: einerseits die präganglionären Zellen, die im Rückenmark enthalten sind, und andererseits die postganglionären Elemente, die in den sympathischen Ganglien liegen. Sie werden von den Neuriten der Nervenzellen dieser Ganglien vertreten, woselbst die aus dem Rückenmark ankommenden Fasern eine perizelluläre oder peridendritische Artikulation (Synapsis) bilden. Langleys Auffassung vom Aufbau des sympathischen Systems aus zwei derartigen Neuronen, die sich auf die Unterbrechung der nervösen Leitung infolge der Nikotinwirkung gründeten, wurden von De Castro (1929–1930), Lawrentjew (1926), Cajal und andern bestätigt.

Im Gegensatz zu dieser klassischen, auf zahllosen und unwiderlegbaren histologischen und physiologischen Arbeiten gegründeten Auffassung bezweifelte Stöhr (1927, 1930) das wirkliche Vorhandensein dieser Synapsen. Seiner Ansicht nach bildete das sympathische Nervensystem eine ununterbrochene, geschlossene Kette, die nur durch die peripherischen Endigungen in den Drüsen, glatten Muskeln usw. unterbrochen wäre (1934).

Jabonero konnte auch in neuester Zeit das Vorhandensein der Synapsen bestätigen (1946–47), und heute wird wohl niemand mehr daran zweifeln. Wie könnte man sonst die Beobachtungen erklären, daß die Übertragung der Erregung von präganglionären auf postganglionäre Zellen sich durch Nikotin blockieren läßt?

Auf der anderen Seite haben die Untersuchungen von Stöhr (1929–41), Boeke (1933–39), Jabonero (1946–47) und anderen Forschern endgültig gezeigt, daß die Nervenfasern des terminalen neurovegetativen Systems in einem Netz von Strängen aus syncytialem, kernhaltigem Protoplasma, das sie überall begleitet, eingeschlossen sind. Die meisten Untersucher (Boeke, Schimert, 1936–38; Harting, 1934) behaupten, daß dieses Protoplasma eine akzessorische (lemnoblastische) Formation sei, und viele von ihnen sprachen dabei von «Leitgewebe». Stöhr und Reiser (1935) haben auf Stränge dieses Protoplasmas

aufmerksam gemacht, in welchem keine Neurofibrillen enthalten sind, aber sie glaubten, solche Bilder auf eine mangelhafte Technik zurückführen zu müssen.

Llombart (1935) hat ähnliche Protoplasmaabänder ohne Neurofibrillen beschrieben, er gelangte aber zur Überzeugung, daß sie neuronaler Natur seien. Jabonero (1947) glaubt nachzuweisen, daß diese Protoplasmaabänder ohne Neurofibrillen überall vorkommen und daß es sich um besondere Strukturen handelt, die man unbedingt berücksichtigen muß. Sie sollen eine der Haupteigenschaften des terminalen vegetativen Nervenplexus erkennen lassen, und dies sollte zugleich den grundlegenden Unterschied zwischen diesem und dem übrigen Nervensystem beweisen.

Nach Jabonero ist das kernhaltige syncytiale Protoplasma kein Leitgewebe für Neurofibrillen, wie man es im allgemeinen angenommen hat, sondern ein Netz von Nervenfasern, deren Protoplasma das Grundelement darstellt. Es handelt sich um ein System besonderer Nervenfasern, die aus syncytial zusammenhängenden Bändern von Neuroplasma bestehen. Nach Jabonero besitzen diese Protoplasmafasern ohne neurofibrilläre Struktur eine efferente Natur.

Zusammenfassend gilt also heute als unbestreitbar bewiesene Tatsache, daß im peripheren vegetativen Nervensystem zwei scharf zu trennende Gebilde vorhanden sind: Das eine besitzt eine neuronale Gliederung (präganglionäre Zellen), das andere ist retikulär oder syncytial angeordnet (postganglionärer Nervenplexus).

Welches sind aber die axo-dendritischen Beziehungen im Zentralnervensystem? Hier steht Behauptung gegen Behauptung. Cajal und die Neuronisten sind der Ansicht, daß die Endknöpfe und Endverästelungen der Neuriten der innervierten Zelle nur anliegen, daß hier nur ein Kontakt besteht, während die Gegner der Neuronenlehre (Held, Boeke, Bielschowsky) eine Kontinuität der Fibrillen auf Grund ihrer Präparate behaupten. Das letzte Wort ist vielleicht hier noch nicht gesprochen. Der Mangel an Übereinstimmung ist zu einem guten Teil darauf zurückzuführen, daß jede neurofibrilläre Färbemethode andere Bilder liefert und daß jeder mehr oder minder störende Fehler anhaften. Auf Grund der vorliegenden Studien glauben wir aber, die richtige Lösung sei eher bei den wundervollen Präparaten von Cajal zu finden, auch weil er sich «bezüglich der Frage der Morphologie und Verbindungen der Neurone immer auf das Gesetz der großen Zahlen, d. h. auf ein streng statistisches Kriterium bei Verwendung von tadellosen, kräftig und elektiv imprägnierten Präparaten», und nicht auf vereinzelte Fälle gestützt hat.

Das dritte Postulat, die genetische Einheit, dürfte nicht nur durch histologische Präparate, sondern, und diesmal eindeutig, durch die wundervollen

Experimente der Gewebskulturen *in vitro* bestätigt sein, so daß wir es heute ohne weiteres als erfüllt betrachten können. Jedes Neuron ist nämlich samt seinen Fortsätzen, das Axon mitinbegriffen, das Ergebnis der unabhängigen Entwicklung eines Neuroblasten oder einer embryonalen Zelle ohne jede Mitwirkung von anderen neuroglösen Elementen.

Selbstverständlich kann die in unzähligen Beispielen offenkundige Diskontinuität der Neurone auch Ausnahmen erleiden. Cajal selbst hat einige davon erwähnt (die Kontinuität zwischen gewissen Zellen von Drüsen, Gefäßen und Darmsystem). Was bedeuten jedoch solch vereinzelte interneuronale Verschmelzungserscheinungen gegenüber den Tausenden und Abertausenden von sensiblen Nervenzellen, die ihre Unabhängigkeit an tadellosen Präparaten in allen Phasen der Entwicklung am klarsten beweisen?

LITERATURVERZEICHNIS

- Apáthy, S.*: Nach welcher Richtung hin soll die Neuronenlehre reformiert werden? Biol. Zbl. IX, 527–538, 600–608, 625–648 (1890).
- Das leitende Element in den Muskelfasern von *Ascaris*. Arch. Mikr. Anat. 43, 886–911 (1894).
 - Das leitende Element des Nervensystems. Mitt. zool. Stat. Neapel 12, 495–748 (1897).
 - Bemerkungen zu den Ergebnissen R. y Cajals. Anat. Anz. 31, 481–496, 523–544 (1907).
- Auerbach, L.*: Nervenendigungen in den Zentralorganen. Neurol. Zbl. 6, 445–734 (1898).
- Das terminale Nervenetz in seinen Beziehungen zu den Ganglienzellen. Mschr. Psychiat. Neurol. 6, 192–214 (1899).
- Barány, R.*: Die Kenntnis vom Bau des Nervensystems. Acta anat. scand. 1923, 481–514.
- Bethe, A.*: Über die Primitivfibrillen in den Ganglienzellen von Menschen. Morph. Arb. 8, 95–116 (1898).
- Über die Neurofibrillen und die Ganglienzellen von Wirbeltieren. Arch. mikr. Anat. 55, 513–558 (1900).
 - Über die Regeneration peripherischer Nerven. Ref. nach Ref. in Neurol. Zbl. 20, Nr. 15, 720–725 (1901).
 - Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Thieme, Leipzig 1903.
 - Die Beweise für die leitende Funktion der Neurofibrillen. Anat. Anz. 37, 129–138 (1910).
- Bielschowsky, M.*: Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. J. Psychol. Neurol. 3, 169–189 (1904).
- Die fibrilläre Struktur der Ganglienzelle. J. Psychol. Neurol. 10, 274–281 (1908).
 - Ganglienzelle, in v. Möllendorffs Handbuch d. mikr. Anat. d. Menschen. Springer, Berlin 1927.
 - Allgemeine Histologie und Histopathologie des Nervensystems. Handb. d. Neurol. v. Bumke und Foerster. Springer, Berlin 1935.
- Boeke, J.*: Die motorische Endplatte bei den höheren Vertebraten. Anat. Anz. 35, 193–226 (1909).
- Studien zur Nervenregeneration. Verh. d. Kon. Akad. van Wetensch. 2. Sect. 18, 1916–1917.
 - Die Beziehungen der Nervenfasern zu den Bindegewebelementen und Tastzellen. Z. mikr.-anat. Forsch. 4, 448–509 (1926).
 - Nervenregeneration. Handb. d. Neurol. v. Bumke und Foerster. Springer, Berlin 1935, und Z. mikr.-anat. Forsch. 39, 477–503 (1936); 46, 488–516 (1939).
- Botezat, E.*: Die Apparate des Gefühlsinnes der nackten und behaarten Säugetierhaut. Anat. Anz. 42, 193–250 (1912).
- Braus, H.*: Entstehung der Nervenbahnen. Verh. dtsch. Ges. Naturf. u. Ärzte. Teil 1, 114, Teil 3, S. 37. Karlsruhe 1911.
- Büngner, v. O.*: Über die Regenerations- und Degenerationsvorgänge an Nerven nach Verletzungen. Zieglers Beitr. path. Anat. 10, 321–393 (1891).
- Burrows, M. T.*: Growth of tissues outside animal body with special reference to the nervous system. J. exper. Zool. 1, 63–83 (1911).
- De Castro, F.*: Nota sobre la disposicion del aparato reticular de Golgi en los botones gustativos. Trab. Lab. Invest. biol. 14, 107–117 (1916).
- Algunas observaciones sobre la histogenesis de la neuroglia nel bulbo olfativo. Trab. Lab. Invest. biol. 18, 83–109 (1920).
- Cipollone, L. T.*: Ricerche sulla anatomia normale e patologica delle terminazioni nervose. Istituto anat. patol. 282. Roma 1897.
- Dogiel, A. S.*: Die Nervenelemente im Kleinhirn der Vögel und Säugetiere. Arch. mikr. Anat. 47, 707–719 (1896).
- Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen. Arch. mikr. Anat. 52, 44–70 (1898).
 - Über die Nervenendigungen in den Grandyschen Körperchen im Zusammenhange mit der Neuronentheorie. Anat. Anz. 25, 558–574 (1904).

- Dobrn, A.*: Studien zur Urgeschichte des Wirbeltierkörpers. Mitt. zool. Stat. Neapel 10, 1-40 (1891) und 16, 18-21 (1901); 15, 1-279.
- Donaggio, A.*: Contributo alla conoscenza dell'intima struttura della cellula nervosa. Riv. sper. fren. 24, 772-778 (1898).
- Il reticolo fibrillare endocellulare. Riv. sper. fren. 30, 397-443 (1904).
- Dustin, A.P.*: Le rôle des tropismes et la odogénèse dans la régénération du système nerveux. Arch. biol. 25, Fasc. 2/3, 269-388 (1910).
- Edinger, L.*: Über die Vereinigung getrennter Nerven. Münch. med. Wschr. 8, 178-194 (1916).
- Forel, A.*: Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. Arch. Psych. 18, 162-198 (1887).
Siehe auch: Gesammelte hirnanatomische Abhandlungen, München 1907.
- Fromann, O.*: Zur Kenntnis des Neurotropismus. Beitr. path. Anat. 27, 115-145 (1900).
- van Gebuchten, A.*: L'anatomie fine de la cellule nerveuse. Cellule 13, Fasc. 2, 315-390 (1891).
- Boutons terminaux et réseau péricellulaire. Névraze 6, 81-116 und 219-234 (1904).
- L'anatomie du système nerveux de l'homme. Dieudonné, Louvain 1906.
- Goldschmidt, R.*: Das Nervensystem von *Ascaris lumbricoides*. Festschr. R. Hertwig, Jena 2, 255-354 (1910).
- Sind die Neurofibrillen das leitende Element des Nervensystems? Sitzungsber. Ges. Morphol. Physiol. 10. Mai 1910, München, S. 5.
- Golgi, C.*: Opera omnia. Hoepli, Milano 1903.
- Grigorjew, M.*: Differenzierung des Nervensystems außerhalb des Organismus. Anat. Anz. 68, 129-137 (1929) und Arch. exper. Zellforsch. 11, 483-519 (1931).
- Harrison, R.G.*: Histogenese des peripherischen Nervensystems bei *Salmo salar*. Arch. mikr. Anat. 57, 354-455 (1901).
- Development of periph. nerve fibres as a mode of protopl. movement. J. exper. Zool. 9, 224-248 (1911).
- Neuroblast versus sheatcell. J. comp. Neur. 37 (1924).
- Harting, K.Z.*: Beobachtungen an doppelkernigen Ganglienzellen. Verh. Anat. Ges. 47. Vers. Leipzig 1938, 375-377.
- Heidenbain, M.*: Plasma und Zelle. 8. Aufl., Fischer, Jena 1907-1911.
- Held, H.*: Die Entstehung der Neurofibrillen. Neurol. Zbl. 15, 706-710 (1905).
- Das Grundnetz der grauen Hirnsubstanz. Mschr. Psych. 65, 57-74 (1927).
- Henricksen, P.B.*: Nye Undersøkelser over Nervenregeneration. Ref. nach Ref. in Neurol. Zbl. 32, 963 (1913).
- His, W.*: Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes. Abh. math. phys. Kl. Kgl. Sächs. Ges. Wiss. 13, 479-514 (1886).
- Die Neuroblasten und deren Entstehung. Ebenda 15, 313-372 (1889).
- Holmgren, E.*: Studien zur feineren Anatomie der Nervenzellen. Anat. Anz. 17, 113-129 und 18, 290-296 (1900).
- Hortega, del Rio*: La microglia y su transformacion en celulares en bastoncito y cuerpos granulo-adiposos. Trab. Lab. Invest. biol. 18, 37-83 (1921).
- Particularidades histologicas de la fascia dentata en algunos mamíferos. Ebenda 16, 291-309 (1918).
- Ingebrigsten, R.*: Regeneration of axis cylinders in vitro. J. exper. Med. 17, 182 und 18, 418 (1913).
- Jabonero, V.*: Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. Acta Anat. (Basel) 6, 14-376 (1948).
- Jaburek, A.L.*: Die Nervenendigungen in der Epidermis der Reptilien. Z. mikr.-anat. Forsch. 10, 1-49 (1927).
- Kadanoff, D.*: Über die intraepithelialen Nerven und ihre Endigungen beim Menschen. Z. Zellf. mikr. Anat. 6, 337-347 und 631-636 (1928).
- Koelliker, A.*: Mikroskopische Anatomie und Gewebelehre des Menschen. 2. (Leipzig 1850) und folgende Auflagen.
- Langley, J.N.*: On nerv endings and on special exit able substances in cells. Ref. nach Ref. Zbl. Physiol. 20, 290-291 (1906).
- On degenerative changes in the nerve-endings in striated muscle. J. Physiol. Cambridge 38, 504-512 (1909).

- Lawrentyew, B.J.*: Erscheinungen der De- und Regeneration im sympathischen Nervensystem. Z. mikr.-anat. Forsch. 2, 201-223 (1925).
- Über die Verbreitung der nervösen Elemente in der glatten Muskulatur. Ebenda 6, 241-255 und 467-488 (1925/26).
 - Studien über den feineren Bau der Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur des Frosches. Ebenda 14, 511-527 (1929).
- von Lenhossek, M.*: Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen. Fortschr. Med. 10, 571-584, 16, 614-638, 17, 713-732 (1892/95).
- Physiologische Bedeutung der Neurofibrillen. Anat. Anz. 36, 257-281 und 321-346 (1910).
- Levi, G.*: Ricerche sperimentali sopra elementi nervosi sviluppati in vitro. Arch. exper. Zellforsch. 2, 244-272 (1926).
- Tessuti coltivati in vitro. Ebenda 6, 46-49 (1928).
- Lugaro, E.*: Sul neurotropismo e sui trapianti dei nervi. Riv. pat. nerv. ment. 11, Fasc. 7, 320-327 (1906).
- Una prova dell'esistenza delle neurofibrille nel vivente. Ebenda 14, 7 (1909).
- Marinesco, G.*: Sur la réparation des neurofibrilles après la section du nerf Hypoglosse. Rev. neurol. 1, 5-16 (1905).
- Sur la présence d'un réseau spécial dans la région pigmentée des cellules nerveuses. J. neurol. Bruxelles 7, 81-90 (1905).
 - La nature intime du processus de dégénérescence des nerfs. Presse méd. Paris 14, 105-107 (1907).
 - Quelques recherches sur la transplantations des ganglions nerveux. Rev. neurol. 6, 1-12 und 241-252 (1907).
 - Etudes ultramicroscopiques des cellules des ganglions spinaux des animaux nouveau-nés. C. R. Soc. Biol. Paris 23, 1057-1060 (1911).
- Meyer, S.*: Über zentrale Neuritenendigungen. Arch. mikr. Anat. 46, 282-290 (1895) und 54, 296-311 (1899).
- Mossa, S.*: Ulteriori studi sulla rigenerazione dei neuriti coltivati in vitro. Arch. exper. Zellforsch. 4, 188-205 (1928).
- Nageotte, J.*: La structure fine du système nerveux. Rev. des idées. Paris 1905, 60.
- Recherches expérimentelles sur la morphologie des cellules et des fibres des ganglions rachidiens. Rev. neurol. 8, 357-368 und (zusammenfassende Arbeit) 17, 933-944 (1907).
 - Le syncytium de Schwann et les gaines de la fibre à myéline dans les phases avancées de la dégénération wallérienne. C. R. Soc. biol. Paris 70, No 19, 861-865, No 20, 917-921, 71, No 27, 251-255 (1911/12).
- Negro, C.*: Ricerche istologiche sulla terminazione nervosa motrice. Gior. Accad. med. Torino 6, 254-269 Anno 74.
- Nissl, F.*: Die Neuronenlehre und ihre Anhänger. Jena 1903.
- Nervenzelle und graue Substanz. Münch. med. Wschr. 31, 988-992, 32, 1023-1029, 33, 1060-1063 (1898/99).
- Olivo, O.*: Cellule coltivate in vitro. C. ren. Ass. Anat. XX Reun. 297-300. Torino 1925.
- Migrazione di elementi nervosi in vitro. Arch. exper. Zellforsch. 4, 46-63 (1927); 5, 46-76 (1928).
- Perroncito, A.*: Sulla questione della rigenerazione autogena delle fibre nervose. Boll. soc. med.-chir. 4, 360-363. Pavia 1905.
- La rigenerazione dei nervi. Memorie dell'Istituto Lombardo di scienze, lettere ed arti, 20. Milano 1908.
- Peterfi, T.*: Das leitende Element. Bethesches Handb. norm. und path. Physiol. 9, 79-170 (1929).
- Ramón y Cajal, S.*: Sur l'origine et la direction des prolongations nerveuses de la couche moléculaire du cervelet. Intern. Mschr. Anat. Phys. 6, 158-174 (1889).
- Neue Darstellung vom Bau des Zentralnervensystems. Arch. mikr. Anat. 42, 319-428 (1893).
 - Studien über die Hirnrinde des Menschen. Ambrosius Barth, Leipzig 1900.
 - Contribucion al estudio de los placas motrices. Trab. Lab. Invest. biol. 3, 97-101 (1904).
 - Genesis de las fibras nerviosas del Embrion. Trab. Lab. Invest. biol. 4, 227-294 (1905).
 - Mecanismo de la regeneracion de las vias nerviosas. Trab. Lab. Invest. biol. 4, 295-301 (1906).

- Ramón y Cajal, S.*: Algunos observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica. *Trab. Lab. Invest. biol.* 8, 63-137 (1910).
- Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Maloine, Paris 1909-1911.
 - Algunas consideraciones sobre la mesoglia. *Trab. Lab. Invest. biol.* 18, 109-128 (1920).
 - Démonstration photographique de quelques phénomènes de la régénération des nerfs. *Trab. Lab. Invest. biol.* 24, 191-213 (1926).
- Reiser, K.*: Nervenapparat im processus vermiformis. *Z. mikr.-anat. Zellforsch.* 15, 761-800 (1932).
- Retzius, Ü.*: Biologische Untersuchungen. Bd. 1-8. Stockholm 1890-1906.
- Über den feineren Bau des Axenzylinders der Nervenfasern. *Arch. Zool. (schwed.)* 3, 70-91 (1905).
- Sherrington, C.S.*: Integrative action of the nervous system. Ref. nach Ref. in Schwalbe Jahresber. 1. Teil, 294-297 (1907).
- Spielmeyer, W.*: Histopathologie des Zentralnervensystems. Berlin 1922.
- Degeneration und Regeneration an peripheren Nerven. *Handb. norm. u. path. Physiol. von Bethe.* Berlin 1929.
- Stieda, L.*: Geschichte der Entwicklung der Lehre von den Nervenzellen. *Festschr. zum 70. Geburtstag C. v. Kupffers.* Jena 1899.
- Stöhr, Ph. jun.*: Innervation der Pia Mater. *Z. Anat. Entwges.* 63, 562-607 und 64, 555-564 (1922).
- Innervation der menschlichen Nierenkapsel. *Z. Anat. Entwges.* 71, 313-316 (1923).
 - Zur Architektur der Nervenzellen. *Anat. Ant.* 57, 154-157 (1923).
 - Die Anteile des cerebrospinalen Nervensystems. *Handb. mikr. Anat. d. Mensch. von W. v. Möllendorff,* 143-447. Springer, Berlin 1928.
 - Innervation des Magendarmkanals. *Z. Zellforsch. mikr. Anat.* 12, 66-154 (1930), 16, 123-197 (1932) 21, 243-278 (1934).
 - Nervenendigungen in der Pia Mater. *Ebenda* 30, 78-97 (1939).
- Tello, F.*: Terminaciones en los músculos estriados. *Trab. Lab. Invest. biol.* 4, 105-115 (1905).
- Dégénération et régénération des plaques motrices. *Ebenda* 5, 117-151 (1907).
 - La régénération dans les fuseaux de Kühne. *Ebenda* 5, 227-237 (1907).
 - La influencia del neurotropismo. *Ebenda* 9, 123-159 (1911).
 - Génèse des terminaisons motrices et sensitives. *Ebenda* 21, 257-358 (1923).
- Villaverde, J.-M.*: Las degeneraciones secundarias consecutivas a lesiones experimentales del cerebelo. *Trab. Lab. Invest. biol.* 18, 143-199 (1920).
- Waller, A.*: La reproduction des nerfs. *C. R. Acad. Sci. Paris* 36, 392-402 (1853).
- Wilkinson, H.I.*: Observations on the sole-plates of motor end-organs. *J. comp. Neurol.* 50, 133-135 (1930).



Abb. 1. Große Ganglienzelle aus dem vorderen Horn. – a) Der Hauptachsen-
 zylinderfortsatz. – b) Die von den Protoplasmafortsätzen entspringenden feinen
 Achsenzylinderfortsätze. Aus *Otto Deiters*: Untersuchungen über Gehirn und
 Rückenmark, Tafel 1.



Abb. 2. Ganglienzelle vom ersten Typ, Purkinjesche Zelle. Aus *Camillo Golgi: La doctrine du neurone*, Fig. 4.

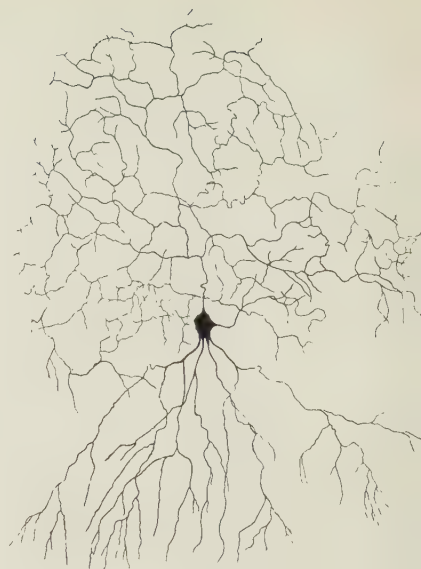
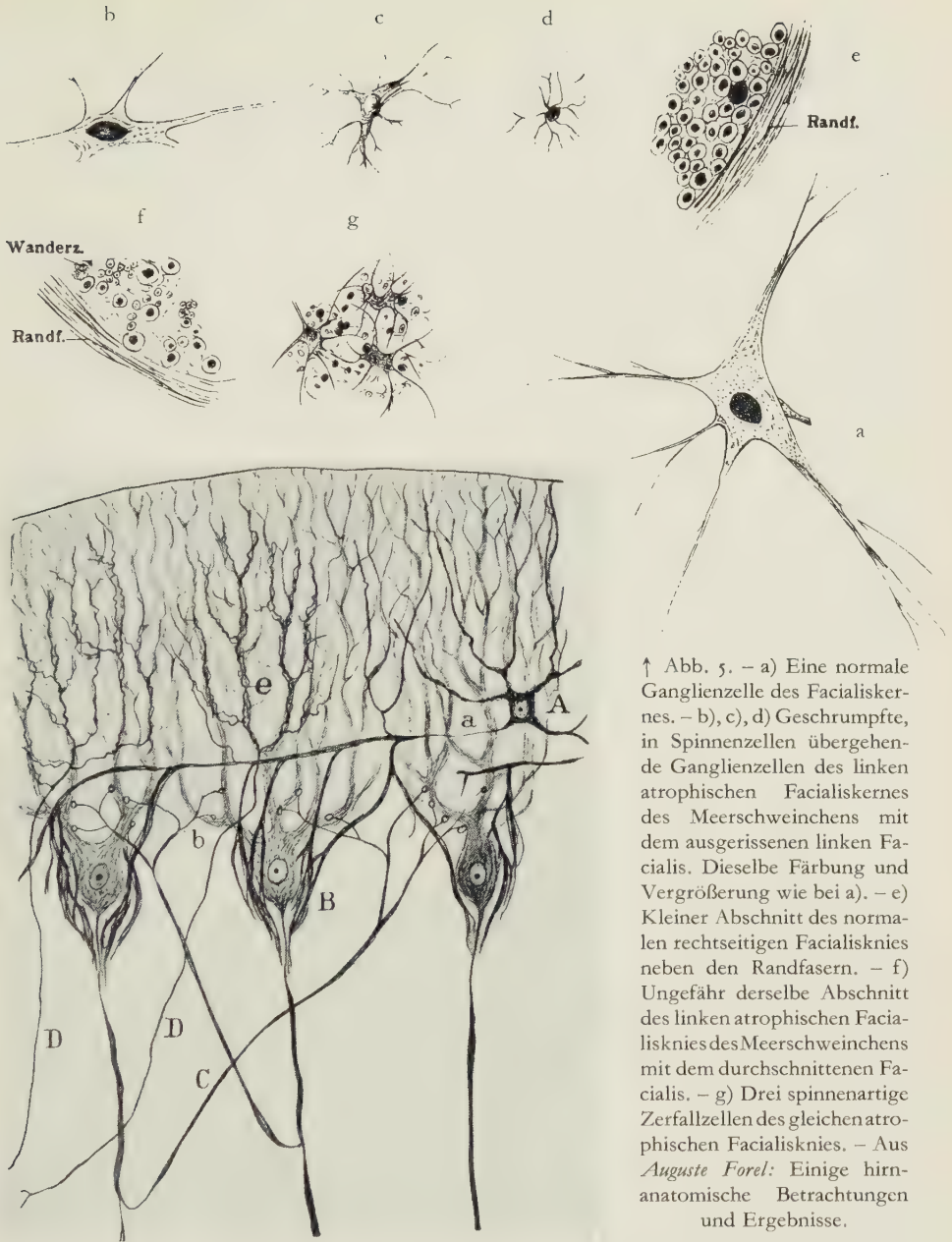


Abb. 3. Ganglienzelle vom zweiten Typ. Aus *Camillo Golgi: l.c.*, Fig. 6.



Abb. 4. Zone réticulée (Grundnetz) von der Fascia dentata, gebildet aus der Auflösung von den Achsenzylindern der Zellen der Fascia dentata und aus Nervenfasern von der unterliegenden grauen Substanz. Aus *Camillo Golgi: l.c.*, Fig. 9.



↑ Abb. 5. – a) Eine normale Ganglienzelle des Facialiskernes. – b), c), d) Geschrumpfte, in Spinnzellen übergehende Ganglienzellen des linken atrophischen Facialiskernes des Meerschweinchens mit dem ausgerissenen linken Facialis. Dieselbe Färbung und Vergrößerung wie bei a). – e) Kleiner Abschnitt des normalen rechtseitigen Facialisknies neben den Randfasern. – f) Ungefähr derselbe Abschnitt des linken atrophischen Facialisknies des Meerschweinchens mit dem durchschnittenen Facialis. – g) Drei spinnenartige Zerfallzellen des gleichen atrophischen Facialisknies. – Aus *Auguste Forel: Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse.*

↑ Abb. 6. Schematische Wiedergabe der Verbindungsweise der Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns. A Sternzelle von der Körnerschicht, a Achsenzylinder, B Endkörbe um die Körper der Purkinjeschen Zellen, C Moosfasern (Collaterales recurrentes), b Endfibrillen dieser Fasern (Glomerula) in der Körnerschicht, D Kletterfasern: sie enden in der Molekularlage. Aus *Ramón y Cajal: Structure et connexions des neurones, Fig. 4.*

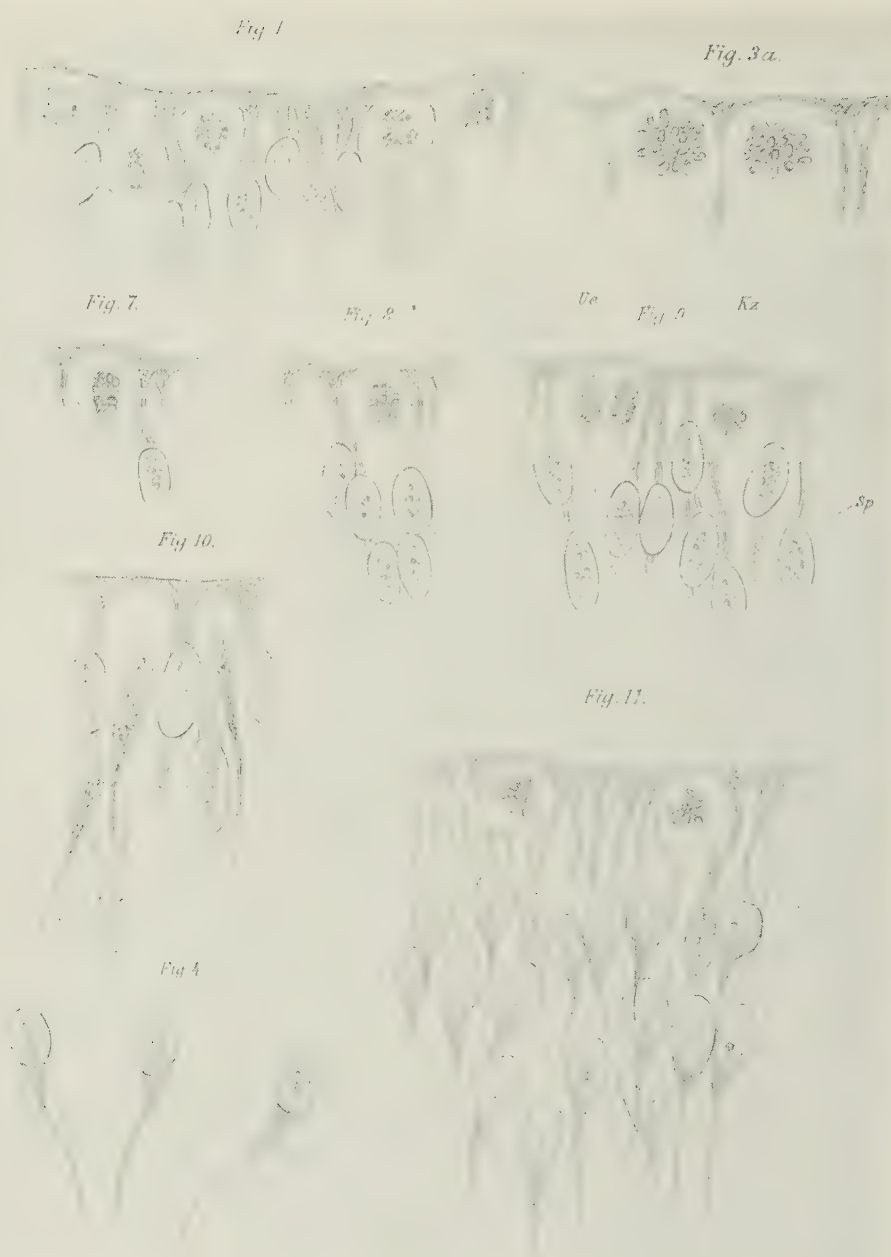


Abb. 7. - *Fig. 1*. Spongioblasten und Keimzellen aus dem Rückenmark von Embryo R. *Fig. 2*. Ein ähnlicher Schnitt von Embryo B R 3. Unter den Keimzellen sind zwei mit ruhendem Kern, die übrigen mit Mitosen. *Fig. 3*. a), b) Keimzellen. *Fig. 4*. Drei motorische Neuroblasten aus dem Rückenmark vom Embryo R. *Fig. 5*. Motorische Neuroblasten mit den davon abgehenden Wurzelbündeln. L.b. Längsbündel. R.s. Randschleier. *Fig. 6*. Motorischer Trigemuskern: m.K. motorischer Kern,

Fig. 3b.

Fig. 2

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

a.W.

Fig. 6.

Bz.

m.k.

a.W. aufsteigende Trigeminuswurzel, Bz. Bindegewebszellen, Fig. 7. Keimzellen im Übergang zur gestreckten Form (Stufe 2), Fig. 8. Eine ähnliche Zelle mit ausgezogener Spitze, Fig. 9. Aus demselben Präparat rechts eine Runde Keimzellen, links zwei dicht beisammenliegende Übergangszellen (Stufe 3), Fig. 10. Jugendliche Neuroblasten (Stufe 4), Fig. 11. Neuroblastengruppe, Fig. 12, 13. Innere Spongio-
blasten. — Aus Wilhelm His: Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark.

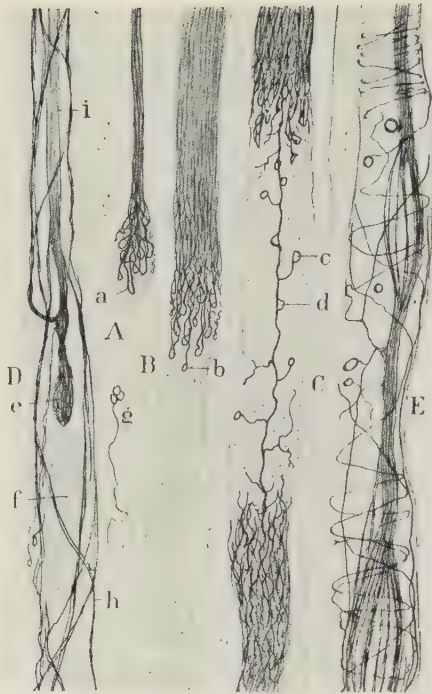


Abb. 8. Teile eines zerquetschten Nervs. *A, B* Ende des lebendigen Teils des Achsenzylinders. *C, E* Nekrotische Segmente mit regenerierenden Neurofibrillen. *D* Teil eines nekrotischen Achsenzylinders mit Neurofibrillen. Zu beachten ist, daß die regenerierenden Neurofibrillen oberhalb des Endknopfs entstehen. – Aus Ramón y Cajal: l.c., Fig. 13.



Abb. 9. Im Wachstum begriffene Nervenfortsätze. Man kann sehr gut beobachten, wie die einzelnen Nervenfasern frei in die Interstitien des umliegenden embryonalen Bindegewebes hineinwachsen. *a*) Nervenfasern mit Endknopf, *b*) Teilung einer Nervenfaser, *c*) Nervenfaser ohne Endknopf. – Aus Ramón y Cajal: l.c., Fig. 23.

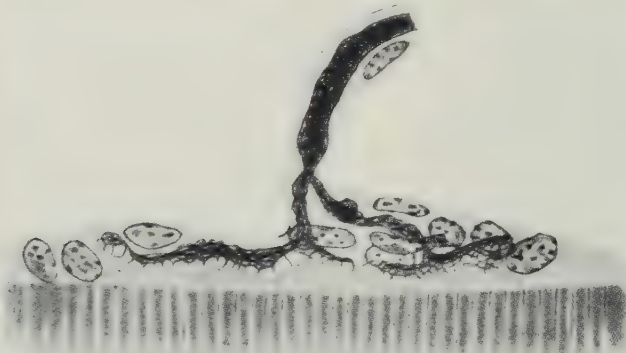


Abb. 10. Motorische Endplatte an einer Muskelfaser des *M. obliquus oculi superior* (Katze). Sehr schön sichtbar das im Sarkoplasma liegende periterminale Netzwerk, welches die Kontinuität zwischen den neurofibrillären Endnetzchen und den Muskelfibrillen herstellen soll. Nach Boeke, aus Hans Held: Die Lehre von den Neuronen und vom Neurencytium, Fig. 13.

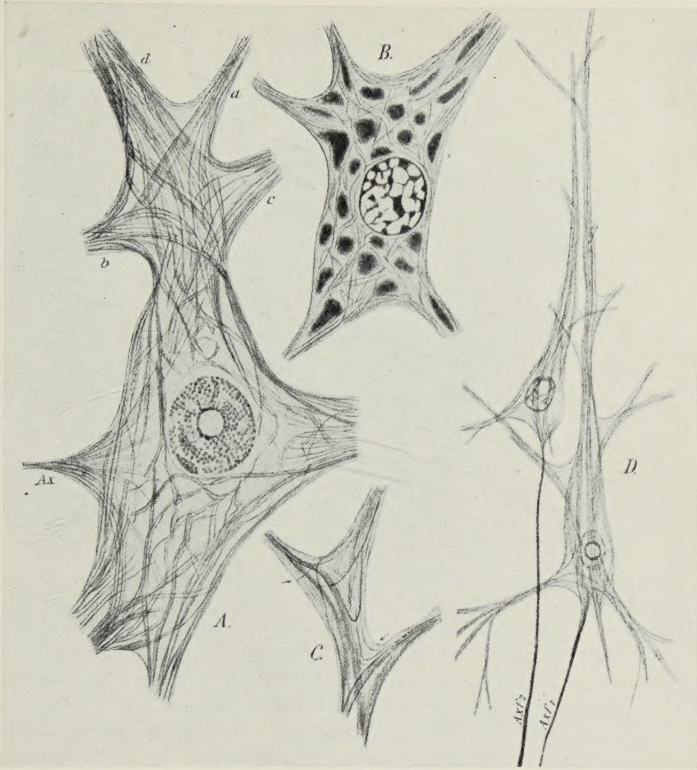


Abb. 11. Ganglienzellen, welche auf Fibrillen gefärbt sind. *A* Vorderhornzelle eines Menschen. *B* Zelle aus dem Facialiskern eines Kaninchens mit gleichzeitiger Darstellung der Nissl-Schollen. *C* Protoplasmafortsatz einer Vorderhornzelle. *D* Zwei Pyramidenzellen vom Menschen. Aus *Albrecht Bethe: Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Fig. 19.*

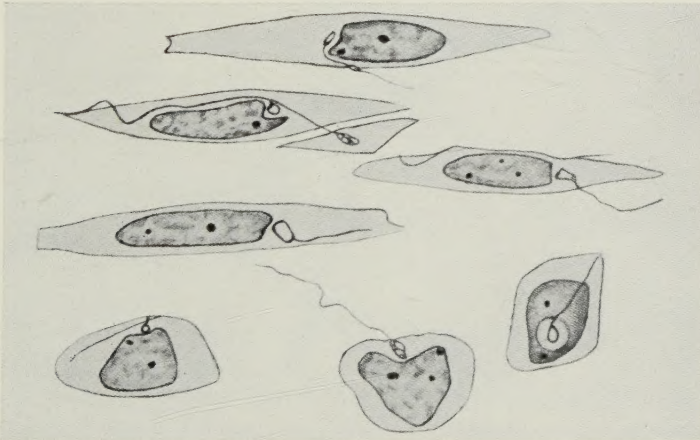


Abb. 12. Intracelluläre Innervation glatter Muskelzellen. Die Neurofibrillen dringen in die glatten Muskelzellen und bilden dicht am Kern kleine Endschlingen oder Netze. Mensch. Nach *Boeke*, aus *Hans Held: l.c., Fig. 14.*

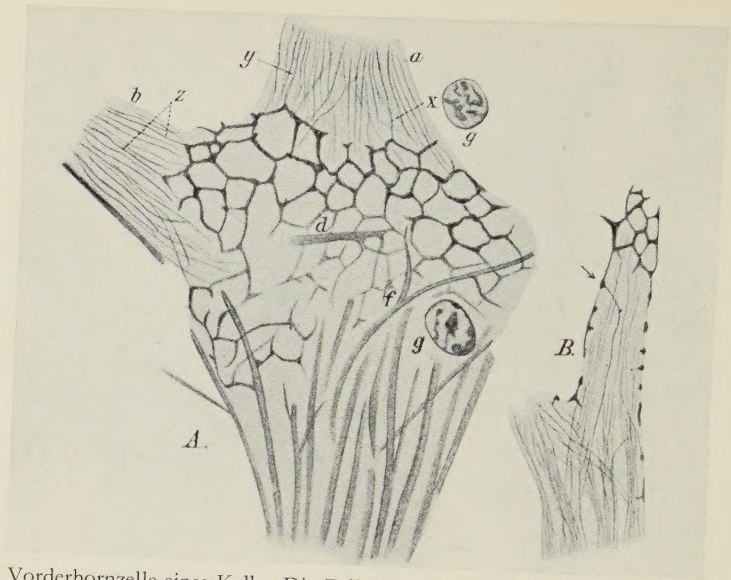


Abb. 13. *A* Vorderhornzelle eines Kalbs. Die Zelle ist so getroffen, daß bei ein und derselben Einstellung an den verschiedenen Stellen die verschiedenen Schichten zu sehen sind. Im unteren Teil sieht man die äußerste Schicht, die Achsenzylinderhose, im mittleren Teil verschwindet sie und macht dem Golgi-Netz Platz, im obersten Teil sieht man die Neurofibrillen. Im mittleren Teil sieht man die Achsenzylinder, *d*), *f*), sich verzweigen und ins Netz übergehen. – *B* Protoplasmafortsatz aus der Medulla des Kaninchens. Gleichzeitige Färbung der Fibrillen und des umgebenden Golgi-Netzes. An der Stelle des Pfeiles geht eine Fibrille in einem Knotenpunkt des Golgi-Netzes über. – Aus *Albrecht Bethe*: l.c., Fig. 24.

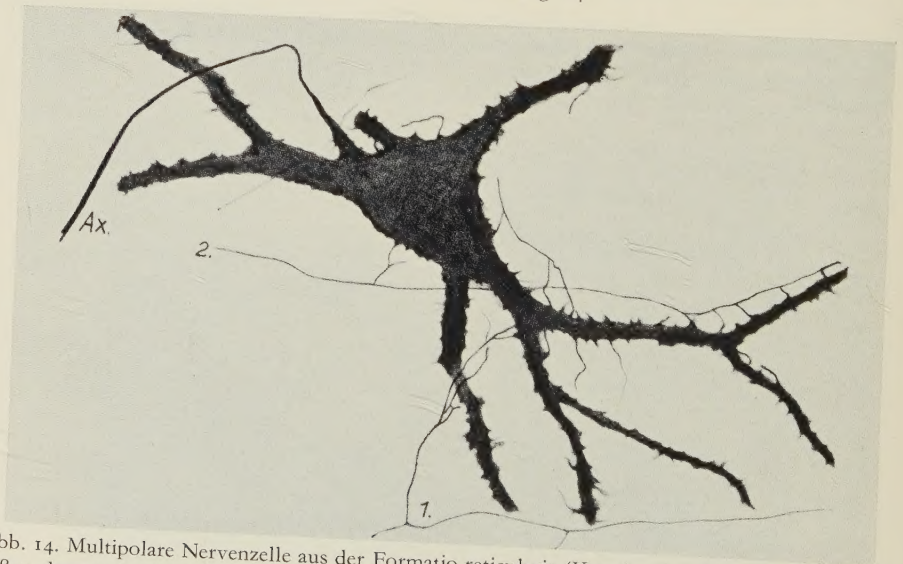


Abb. 14. Multipolare Nervenzelle aus der Formatio reticularis (Katze), mit zahlreichen Nervenendfüßen, darunter mehrere von den terminalen Nervenfasern, *1*, *2*, abgezweigt werden. Aus *Hans Held*: l.c., Fig. 1.

